



FISIOLOGIA MEDICA Y BIOFISIA. CIRUGIA.

LA MANOMETRIA ESOFAGICA ISOCINETICA
COMO FACTOR PRONOSTICO EN LA
ENFERMEDAD POR REFLUJO
GASTROESOFAGICO EN PEDIATRIA.

AUTORA: Rosa María Cabello Laureano

DIRECTORES: Juan Rivas Serna

Manuel López Alonso

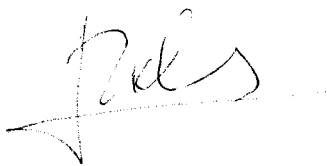
19 de Abril de 1996

**LA MANOMETRIA ESOFAGICA ISOCINETICA COMO
FACTOR PRONOSTICO DE LA ENFERMEDAD POR
REFLUJO GASTROESOFAGICO EN PEDIATRIA**

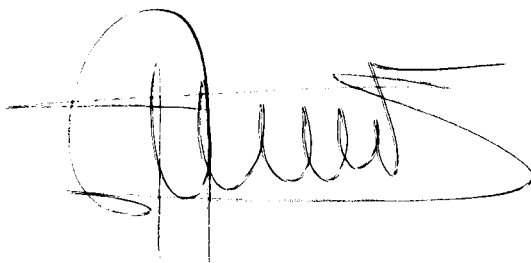
D. JUAN RIVAS SERNA PROFESOR TITULAR DE LA CATEDRA DE FISIOLOGIA :FISIOLOGIA MEDICA Y BIOFISICA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA Y D. MANUEL LOPEZ ALONSO MEDICO ADJUNTO DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO INFANTIL VIRGEN DEL ROCIO DE SEVILLA

AUTORIZAN

Que el trabajo realizado por ROSA MARIA CABELLO LAUREANO, titulado LA MANOMETRIA ESOFAGICA ISOCINETICA COMO FACTOR PRONOSTICO EN LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFAGICO EN PEDIATRIA, sea presentado como Tesis Doctoral.



Fdo: Prof. Juan Ribas Serna



Fdo: Manuel López Alonso



INDICE

INTRODUCCION

A. Bases anatómicas	2
1. Anatomía macroscópica	4
1.1. Esfínter esofágico inferior (EEI)	4
1.2. Diafragma e hiato esofágico	11
1.3. Membrana frenoesofágica y elementos de fijación del esófago	13
1.4. Esófago terminal y unión gastroesofágica	15
1.5. Vascularización e inervación del esófago terminal	16
2. Anatomía microscópica	17
B. Bases fisiológicas	20
1. Generalidades	20
2. Características funcionales del EEI	22
2.1. Perfiles de presión	22
2.2. Presión basal del EEI	25
2.3. Papel del diafragma y la presión abdominal	27
2.3.1. Papel del diafragma crural en la presión del EEI	27
2.3.2. Efecto del incremento de la presión abdominal en la presión del EEI	31
2.4. Tono basal	33

2.5. Relajación refleja del EEI	35
2.5.1. Bases celulares de la relajación	36
2.5.2. Relajación inducida por la deglución	36
2.5.3. Relajación asociada con la distensión esofágica	37
2.6. Contracción refleja del EEI	38
3. Factores que controlan la función del EEI	39
3.1. Factores miogénicos	39
3.2. Factores neurogénicos	42
3.2.1. Inervación eferente	43
3.2.1.1. Parasimpático	43
3.2.1.2. Simpático	46
3.2.1.3. Intramural	48
3.2.2. Inervación aferente	50
3.3. Factores neuroendocrinos	51
3.3.1. Histamina-Serotonina	52
3.3.1.1. Histamina	52
3.3.1.2. Serotonina	53
3.3.2. Polipéptidos Gastro- intestinales	53
3.3.2.1. Sustancia P	54
3.3.2.2. VIP	54
3.3.2.3. Polipéptido pancreático	54
3.3.2.4. Neuropeptido Y	54
3.3.2.5. Neurotensina	55

3.3.2.6. CGRP	55
3.3.2.7. Encefalina	55
3.3.3. Hormonas Gastrointestinales	55
3.3.3.1. Gastrina	56
3.3.3.2. Colecistoquinina	56
3.3.3.3. Ceruleina	56
3.3.3.4. Secretina y glucagón	57
3.3.3.5. Motilina-Bombesina	57
3.3.3.6. Prostaglandinas	57
C. Bases fisiopatológicas del reflujo gastroesofágico	58
1. Segmento intraabdominal del EEI	59
2. Hernia de hiato	61
3. Angulo de His y válvula de Gubaroff	65
4. Tensión de la pared gástrica	66
5. Relajación del EEI	67
HIPOTESIS DE TRABAJO	74
MATERIAL Y METODO	79
Población	80
Material	87
Método	99
RESULTADOS	110
- Parámetros manométricos. Estadística básica	111
- Diferencias de los parámetros manométricos en función de la edad en el grupo control	112

- Diferencias de los parámetros manométricos en función de la edad en el grupo prequirúrgico	113
- Diferencias de los parámetros manométricos en función de la edad en el grupo postquirúrgico	113
- Estudio comparativo de los registros manométricos en los grupos control y prequirúrgico	114
- Estudio comparativo de los registros manométricos en los grupos prequirúrgico y postquirúrgico	115
- Longitud abdominal del EEI. Determinación de su valor medio e intervalo de confianza	116
- Efectividad de la LAEEI como factor pronóstico en la evolución del RGE	117
- Correlación entre las variables manométricas y antropométricas	118
- Punto de inversión respiratoria. Comparación de su determinación con manometría esofágica y con el método teórico habitual	118
- Análisis de los índices de reflujo en los períodos postprandial y de ayunas obtenidos con pHmetría y grupo evolutivo	119
- Análisis del índice de reflujo en el período supino dormido	120

DISCUSION	134
CONCLUSIONES	155
BIBLIOGRAFIA	159

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Deposición en DEPTO: FISILOGIA; FISILOGIA MED. Y BIOF.

1. FACULTAD DE MEDICINA

de la Universidad desde el día 19 ENERO 1996

el día 5 DE FEBRERO 1996

Sevilla de 2021

EL DIRECTOR DE

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

RECTORADO DE SEVILLA

Sevilla, 16 de Enero de 1996

48

número 222 del 1996

de la Universidad.

Sevilla, 16/01/96

El Jefe del Negociado de Toxicología,

Stevanoff

INTRODUCCION

A. BASES ANATOMICAS.

La barrera antirreflujo, que evita que el contenido gástrico pase al esófago, se localiza en la unión gastroesofágica. Es una estructura dinámica que constantemente nos protege de los cambios de presión que ocurren entre el tórax y el abdomen (1).

Si bien inicialmente se consideraba que el EEI era su único componente, posteriormente se ha ido demostrando la significación de otros elementos a este nivel hasta llegar al actual concepto integrado de barrera antirreflujo (Figura 1).

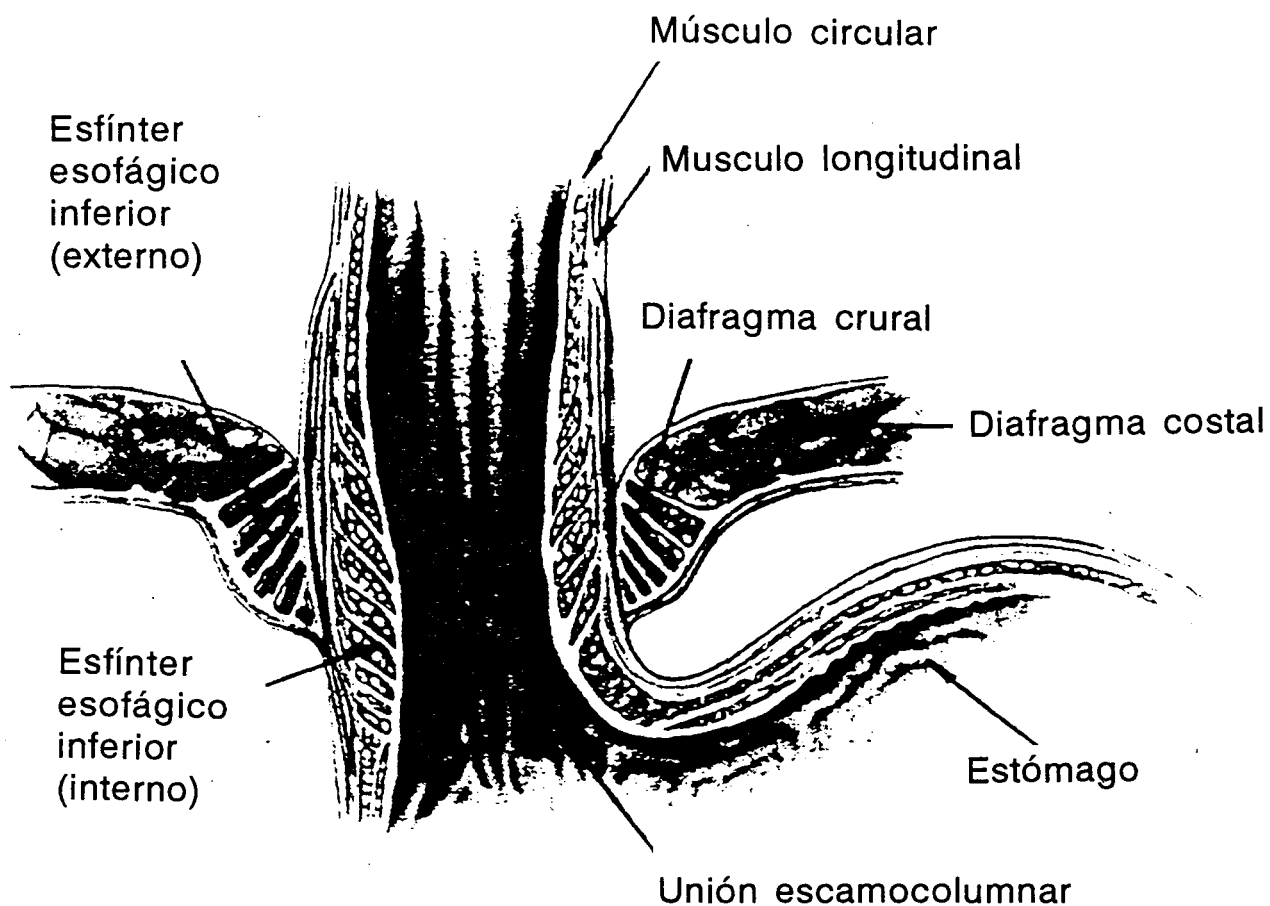


Figura 1. Anatomía de la unión gastroesofágica. Relaciones entre el esfínter esofágico inferior, el diafragma crural y el ligamento frenoesofágico.

1. ANATOMIA MACROSCOPICA.

1.1. Esfínter esofágico inferior (EEI).

El EEI es una estructura funcional que se encuentra en la unión gastroesofágica. Está compuesto de fibras musculares lisas, no conociéndose con certeza ni los haces musculares que lo constituyen ni su exacta localización anatómica.

El cardias es el término usado para describir la unión entre el esófago y el estómago, delimita el extremo distal del EEI, y tampoco está claramente definido su punto de referencia anatómico (2). No se sabe ciertamente si la localización del EEI es completamente abdominal o sólo en parte. Es también posible que parte del EEI se situe en el canal hiatal formado por el pilar derecho del diafragma y el resto sea intratorácico (3,4).

La muscular propia del EEI está compuesta por una capa externa longitudinal y otra interna circular. No está claro si las capas musculares de esta región son más gruesas que las capas adyacentes o si el EEI tiene distinta apariencia morfológica. Seeling y Goyal (5) encontraron en la zarigüeya que la capa de músculo liso del EEI era el doble de gruesa que la de la musculatura circular del esófago.

Diversos estudios hablan de un área engrosada a expensas de musculatura circular que se corresponde con la zona de alta presión (ZAP).

Helvetius en 1719 describe un mecanismo de cierre en el límite inferior de la unión gastroesofágica que denominó

collar de Helvetius (6).

Lerche en 1950 describe dos nuevas estructuras en la unión gastroesofágica, el Constrictor Cardiae en el límite caudal, asimilable al collar de Helvetius, y el esfínter esofágico inferior anatómico en el extremo proximal (6).

Tras esta descripción el esfínter esofágico anatómico es aceptado por todos los autores como un anillo muscular completo.

Recientemente, se ha observado en autopsias que el engrosamiento está relacionado con la contracción muscular y desaparece si el segmento esfinteriano es distendido hasta un tamaño similar al del cuerpo del esófago.

Después de la distensión, en algunas especies permanece una banda muscular contraída (7,8,9) correspondiéndose con el esfínter esofágico inferior anatómico. Este área está cubierta por epitelio escamoso y se localiza a 2-3 cm por encima de las fibras en cabestrillo situadas en el ángulo esofagogástrico izquierdo. Estudios en cadáveres indican que el esfínter esofágico inferior anatómico forma la porción superior del EEI, pudiendo corresponder con un anillo muscular visto a veces en la radiología con bario, y la unión escamocolumnar puede ser identificada como el anillo mucoso de Shatzki (Figura 2).

Para Lerche el Constrictor Cardiae estaría constituido por la yuxtaposición de dos grupos de fibras semicirculares, derechas e izquierdas, que entran en

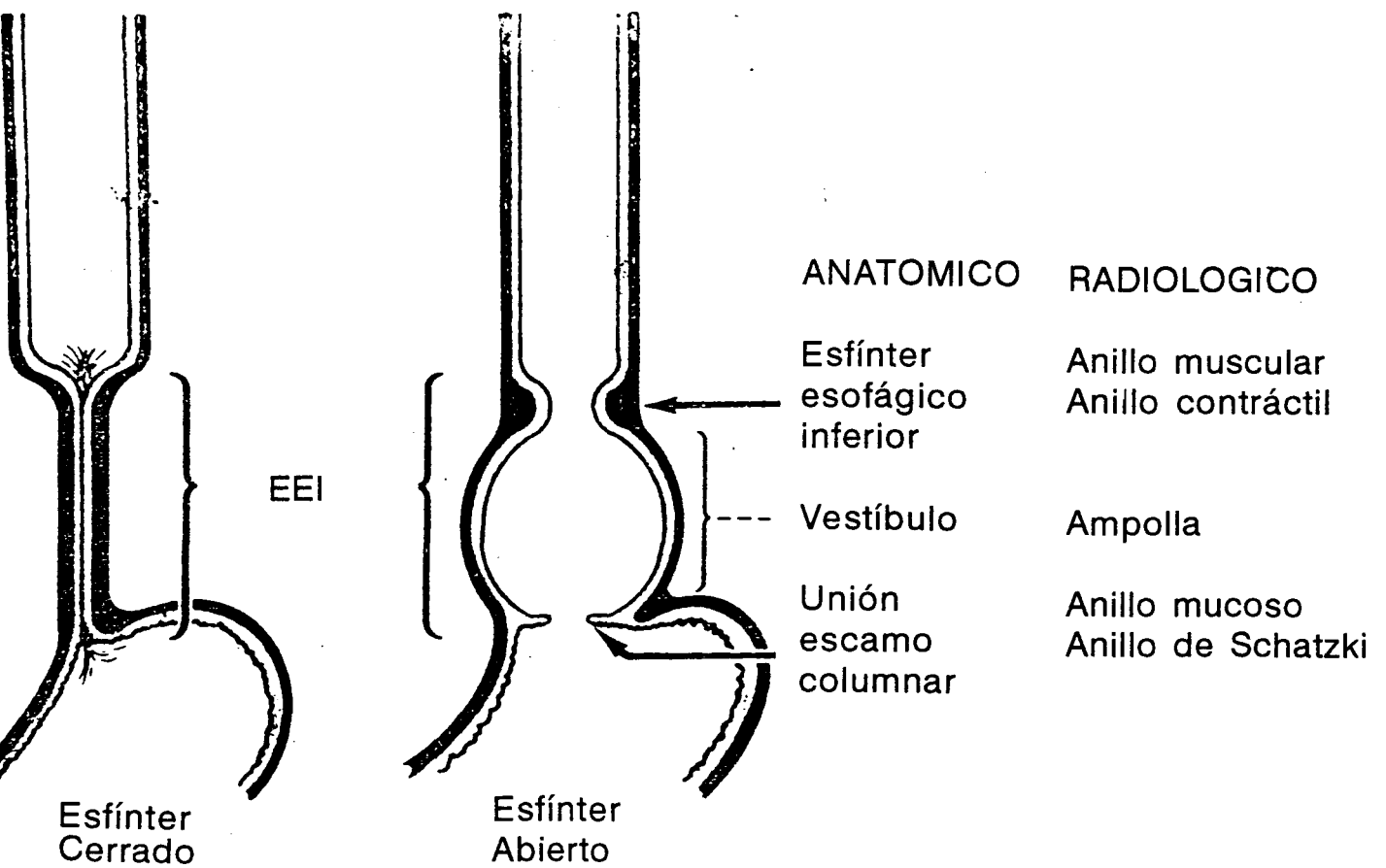


Figura 2. Correspondencia entre los puntos de referencia radiológicos y la anatomía del esfínter esofágico inferior (EEI).

contacto en el centro de las caras anterior y posterior de la unión esofagogástrica (Figura 3).

Otros autores piensan que este mecanismo esfinteriano estaría formado por las fibras circulares profundas más inferiores del esófago hiatal, solas, o en acción conjunta con las primeras fibras del fundus gástrico (Figura 4).

Para otro grupo de investigadores el mecanismo pseudoesfinteriano más caudal de la unión gastroesofágica se debe a la acción coordinada de distintos grupos de fibras musculares, nunca en forma de anillo completo e independiente, sino debido a su disposición espacial. Stelzner admite como único componente de la musculatura esofágica un sistema de fibras en espiral en disposición apolar (ascendente y descendente) siendo el alargamiento a tensión de dichas fibras el mecanismo de cierre de la unión gastroesofágica.

Liebermann-Meffert (10) observa a nivel del esófago terminal que las fibras de la capa muscular profunda forman haces semicirculares transversales, como pequeñas herraduras superpuestas a la derecha y a la izquierda de la unión gastroesofágica. En el lado derecho, estos haces semicirculares se prolongan en igual disposición a lo largo de los tres primeros centímetros de la curvatura menor gástrica. En el lado izquierdo, en cambio, los haces semicirculares se van haciendo progresivamente más oblicuos hasta llegar al ángulo de His. En este punto se yuxtaponen sin solución de continuidad con aquellas fibras musculares largas, en forma de herradura, casi paralelas a la

curvadura menor, constitutivas del collar de Helvetius (figura 5). Estos mismos autores han demostrado que existe un engrosamiento muscular asimétrico por debajo del diafragma y por encima del angulo de His que se corresponde tanto en localización como en longitud a la zona definida manométricamente como de alta presión (6).

Samelson y cols. (11), describen dos componentes musculares con funciones bien diferenciadas. En primer lugar unos haces de fibras circulares esofágicas distales que previenen el reflujo que se produce por aumento de la presión intragástrica y cuya función es detectada manométricamente, desapareciendo al efectuar una miomectomía de dichos haces. En segundo lugar, una especie de horquilla parecida a las herraduras de Lieberman-Meffert, que previene el reflujo producido por aumento de presión parietal gástrica, cuyo efecto también es abolido por la miomectomía de dichos haces.

Capdevila-Torra y cols. (6) en un estudio sobre cortes seriados de uniones esofagogástricas normales, no han podido evidenciar la existencia de ningún engrosamiento muscular anatómico significativo en el límite inferior del vestíbulo con el fundus gástrico. Demuestran una asimetría entre las mitades derecha e izquierda del EEI que creen debida a una disposición divergente, en abanico, de las fibras desde el lado izquierdo al derecho, quedando más agrupadas en ese borde, de ahí el mayor grosor del esfinter en ese punto y la mayor anchura en el lado derecho (figura 6).

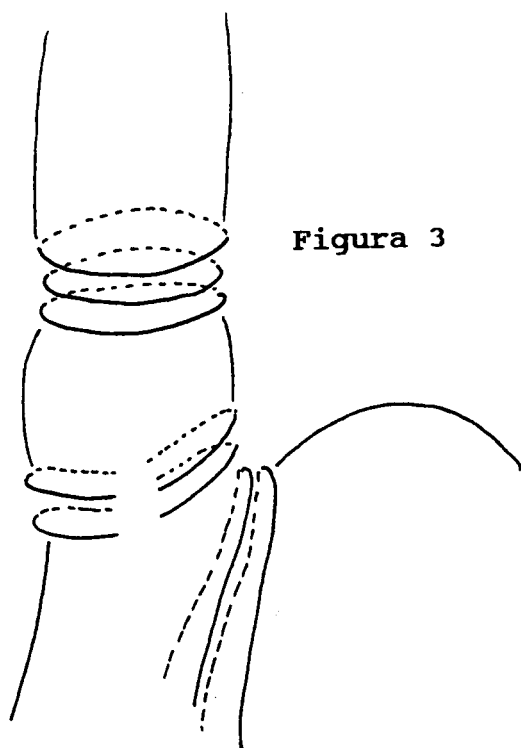


Figura 3

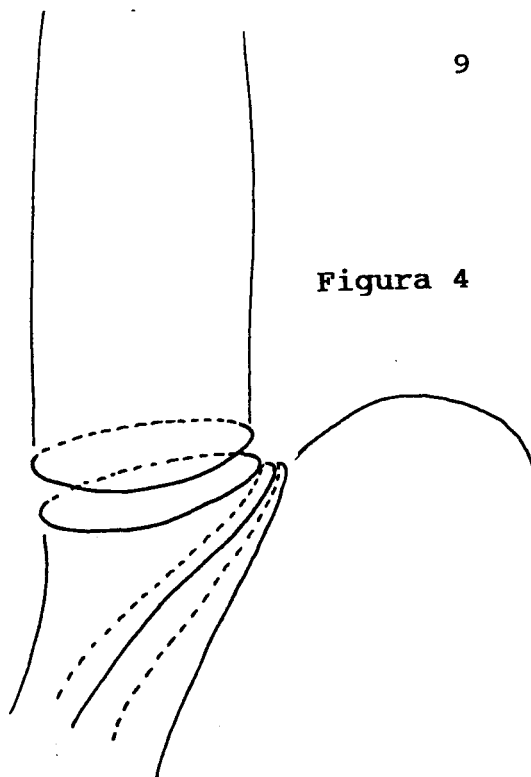


Figura 4

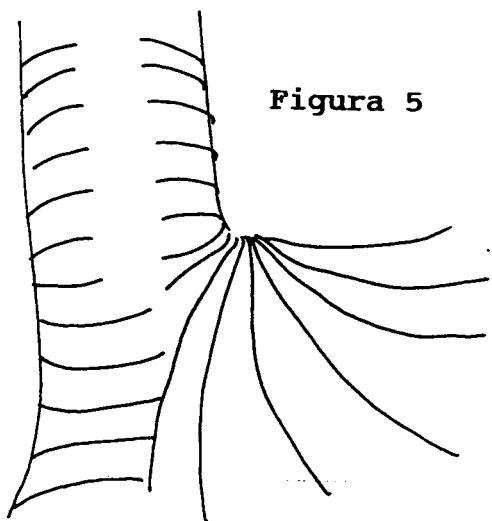


Figura 5

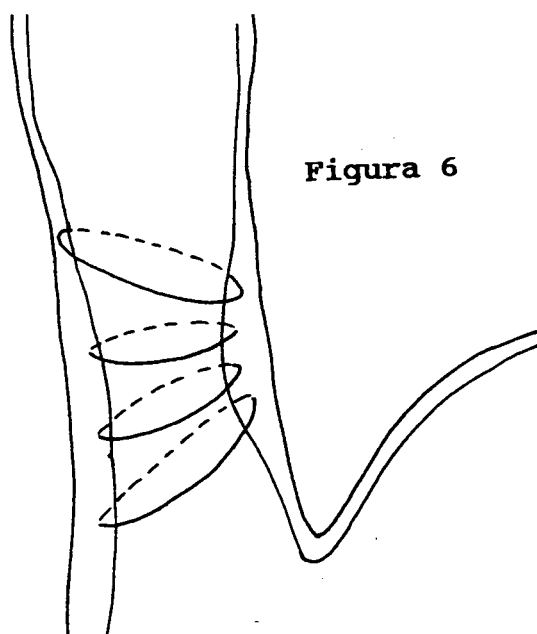


Figura 6

Figuras 3 a 6. Esquema de la estructura muscular de la unión gastroesofágica según Lerche (1.950), figura 3; según Aufschnaiter (1.894) y Forsell (1.923), figura 4; según Liebermann-Meffert (1.969), figura 5; y según Capdevila-Torra (1.977), figura 6 (6).

El origen de ciertas imágenes en surco o muescas en la unión gastroesofágica observadas por cinerradiografía en el límite inferior del vestíbulo no pueden ser atribuidas a la contracción del Constrictor Cardiae, ya que no se ha podido evidenciar esta estructura. Debe buscarse el origen de estas imágenes en otras estructuras, como en la llamada roseta mucosa de Muller-Botha (12) o en la contracción simultánea de las fibras en herradura de Willis y las semicirculares de la curvatura menor como afirman algunos autores (10).

La relación entre las estructuras anatómicas y su función puede ser estudiada con más precisión en experimentación animal. En gatos, Biancani y cols. (13) ha demostrado que el EEI definido manométricamente es un anillo grueso de musculatura circular. En otras especies, Clerc (14) ha descrito engrosamiento de la muscularis mucosa y numerosos anillos de fibras elásticas que se enrollan alrededor de fascículos musculares circulares en el área que presumiblemente representa el EEI.

El músculo longitudinal en el área del EEI no muestra características distintivas. Lateralmente las fibras siguen la curvatura mayor y menor. Anterior y posteriormente, el haz muscular vuelve hacia arriba en dirección al fundus y se intercala con fibras de la capa muscular circular (10,15).

Orientadas oblicuamente podemos encontrar fibras en cabestrillo en la capa muscular circular del esófago terminal, pero no se extienden al interior del estómago.

Hay una capa de mucosa y submucosa revistiendo la muscular propia. La unión escamocolumnar está localizada en el borde inferior del EEI (16), no obstante algunos estudios sugieren que puede estar en medio o en el borde superior del EEI.

El tejido conectivo en esta zona es más predominante que en el resto del esófago (5).

El plexo mientérico está situado entre las dos capas musculares así como en las capas propiamente dichas. Parece tener menos densidad de neuronas, pero en la actualidad se piensa que la cantidad de neuronas sea mayor que en el resto del esófago (17,18).

1.2. Diafragma e hiato esofágico.

Embriológicamente, la porción crural del diafragma se desarrolla del mesenterio esofágico diferenciándose de la parte costal, la cual se origina en la membrana pleuroperitoneal (19). No sorprende por tanto que su función esté más relacionada con el esófago que con la respiración.

Los estudios puramente anatómicos arrancan del año 1957, en que Muller Botha estudia 115 cadáveres de adultos y fetos describiendo perfectamente la morfología del diafragma. A pesar de las variaciones anatómicas, lo habitual es que existan dos pilares diafragmáticos que abrazan al esófago terminal dorsalmente y se insertan en la columna vertebral y en el ligamento arcuato (20). El pilar derecho es más potente y desarrollado y ha recibido

en ocasiones la denominación de esfínter extrínseco del esófago (21).

El hiato esofágico está en la porción muscular del diafragma, a la izquierda de la línea media a nivel de la 10ª vertebra torácica. Sus bordes anterior y lateral están formados por los pilares diafragmáticos y el borde posterior por el ligamento arqueado mediano. Por él pasan, junto con el esófago, los troncos vagales anterior y posterior y las arterias y venas esfágicas (22). Está separado del orificio aórtico por una banda fibromuscular muy gruesa, si bien no es raro encontrar un orificio común (21).

EL hiato constituye un canal en el que se aloja el esófago terminal. Tiene un grosor de aproximadamente 2.5 cm en el adulto (4). Es proporcionalmente mucho más largo en el feto (20), siendo de aproximadamente 1 cm en el niño (23). Las fibras musculares de los pilares que lo constituyen están orientadas en dirección craneo caudal hacia la cara externa del pilar y oblicuas y circunferenciales hacia la cara interna. El pilar está inervado por la rama derecha e izquierda del nervio frénico. Tanto la parte costal como crural del diafragma se contraen durante la inspiración y se relajan con la espiración. Algunos estudios sugieren que la contracción de la porción crural del diafragma se realiza alguna fracción de segundo antes que la de la porción costal (24) lo que implicaría distinto control neural si bien ambas porciones son inervadas por el nervio frénico. Esta

temprana contracción de la parte crural puede tener alguna significación fisiológica.

1.3. Membrana frenoesofágica y elementos de fijación del esófago.

A nivel del hiato esofágico del diafragma se requiere un cierre flexible y fuerte que no permita el paso de aire. Este cierre se halla a cargo de la pleura por arriba y del peritoneo por abajo. La fuerza y la flexibilidad, en cambio, provienen de la membrana frenoesofágica.

Esta membrana forma un manguito alrededor del esófago que ancla el esófago distal al diafragma y lo mantiene en el sitio. No obstante permite al esófago deslizarse por el hiato hacia el tórax durante la peristalsis esofágica y la relajación del EEI (4,25,26).

El componente principal de esta membrana está constituido por fibras colágenas y elásticas originadas como continuación de la aponeurosis intrabdominal (*fascia transversalis*) que está debajo del diafragma. Una lámina de esta aponeurosis asciende a través del hiato para formar un cono truncado que se inserta en la adventicia y en el tejido conectivo intermuscular del esófago, uno o dos centímetros por encima del diafragma, por encima de la unión escamocolumnar. Una segunda lámina aponeurótica se dirige hacia abajo y va a insertarse en la adventicia del esófago terminal y del estómago, a nivel de la unión escamocolumnar. Un componente más débil y menos constante puede provenir de la aponeurosis intratorácica, ascendiendo

para unirse con las fibras de la aponeurosis intrabdominal.

La inserción de la membrana frenoesofágica en el esófago puede ser mas o menos alta. De ello dependerá la proporción entre las longitudes del segmento intrabdominal e intratorácico del EEI.

Existen discrepancias en las descripciones de la membrana frenoesofágica, que en gran medida se deben a cambios que ocurren con la edad. En el feto, el esófago y el diafragma están íntimamente unidos en el hiato por tejido conectivo, pero al iniciarse los movimientos respiratorios y la deglución en la vida postnatal, la unión entre ambas estructuras se torna menos firme y el espacio se ocupa de tejido conectivo laxo y grasa (22). Para Borrelli y Vaysse (21) esta membrana es más laxa en el anciano y en el obeso, y más débil en el hombre que en la mujer.

Esta estructura anatómica debe concebirse como una túnica fibroelástica adaptada al movimiento incesante de la respiración durante toda la vida de un individuo.

Existen otros elementos distintos a la membrana frenoesofágica que actúan fijando la unión esofagogástrica, los ligamentos frenoesofágico y gastrofrénico.

El ligamento frenoesofágico, descrito por Hill en 1965, se considera un vestigio del mesoesófago y mesogastrio dorsal. Es atravesado por el nervio vago derecho y sumamente rico en tejido muscular liso y fibras y ganglios simpáticos (21,27).

El ligamento gastrofrénico, que también se trata de

un vestigio del mesoesófago, está constituido por tejido celular laxo comprendido entre las hojuelas peritoneales que recubren las caras anterior y posterior del estómago.

Se ha resaltado el papel de la arteria gástrica izquierda como el ancla del estómago, que funciona ayudando a la membrana frenoesofágica a mantener la posición abdominal del cardias; consideró el tamaño del hiato y la anatomía muscular como de menor importancia (28).

1.4. Esófago terminal y unión gastroesofágica.

La parte del esófago inmediatamente supradiafragmática recibe el nombre de pars torácica. Acompañada de los dos nervios vagos atraviesa el hiato esofágico del diafragma, y una vez atravesada la membrana frenoesofágica se hace intrabdominal, denominándose este segmento, *pars abdominalis*. Tras un trayecto variable pero corto penetra en el estómago por la curvatura menor formando el ángulo de His. Este ángulo está constituido por la cara izquierda del esófago abdominal y el fundus gástrico y normalmente debe ser agudo, aunque varíe en distintas situaciones fisiológicas y patológicas. El abocamiento del esófago en el estómago se denomina cardias.

La unión gastroesofágica externa se puede describir como el punto donde el esófago se convierte en estómago. Se localiza a nivel de la 11ª o 12ª vertebra torácica y se localiza, en condiciones normales, dentro del abdomen. En el interior la unión se caracteriza por un límite irregular entre el epitelio pavimentoso estratificado del esófago y

el epitelio columnar del estómago. Este límite puede estar hasta 1 cm por encima de la unión externa por lo que las uniones internas y externas pueden no coincidir. Existe además tejido conectivo submucoso laxo que permite que ocurra deslizamiento entre la mucosa y la muscular externa, de forma que las relaciones entre éstas se modifican a medida que el estómago se llena de alimento (22).

La unión gastroesofágica está caracterizada por una zona de alta presión de 2-4 cm de longitud. Desde un punto de vista anatómico es un grueso anillo de fibras musculares circulares lisas que están íntimamente conectadas con fibras lisas del estómago (10) y comparten ciertas características funcionales.

La configuración interna de la unión gastroesofágica produce un cambio de coloración en la mucosa y una apariencia de línea quebrada. Esta unión entre las dos mucosas es la ora serrata o línea Z. En la incisura cardial ambas mucosas forman unas rosetas, dando lugar a un repliegue que es la válvula de Gubaroff.

1.5. Vascularización e inervación del esófago terminal.

El esófago terminal está irrigado por las arterias esofágica mayor, esofágica menor y la esofágica accesoria, que proceden de la aorta descendente. El cardias y parte del esófago abdominal son irrigados a través de la arteria coronaria estomáquica y la arteria diafragmática inferior izquierda. La vascularización intramural y mucosa es muy abundante.

El drenaje venoso que procede de la mucosa y las capas musculares afluye a un plexo venoso periesofágico tributario de la vena ácigos por encima del diafragma, y de la vena coronaria estomáquica por debajo del mismo. El plexo submucoso constituye una anastomosis entre el sistema de la cava y la porta.

Los linfáticos del sector cardiohiatal siguen la distribución de las arterias.

La inervación procede de los nervios vagos y del simpático. La inervación intrínseca está constituida por dos plexos, uno situado entre las dos láminas musculares, el plexo de Auerbach y otro en la submucosa, plexo de Meissner.

2. ANATOMIA MICROSCOPICA.

Muchas células musculares lisas de la región del EEI muestran numerosas ramas y contactos célula-célula que probablemente indique la capacidad de esta zona para mantener tono. Casella y cols. describen en el EEI una serie de tipos celulares que establecen contactos mucho mas próximos que en el esófago suprayacente (29).

Daniel y cols. demuestran que en la región que debe corresponder al EEI existen dos tipos celulares distintos: unas células muy ramificadas que establecen numerosos contactos intercelulares y que escasean en el cuerpo esofágico, y otras de forma oval y elíptica que establecen

pocas conexiones. Posteriormente refiere tres tipos de uniones: unión íntima, aposiciones simples (separadas por 10-250 A) y contactos intermedios (separados por 500-750 A) (30).

Células intersticiales de Cajal son abundantes en la porción proximal del EEI (31) y se les ha asignado dos funciones: como marcapasos de la actividad oscilante y como vínculo de conexión para inervación, especialmente inhibitoria del músculo liso (32). Estas células han sido bien definidas por microscopia electrónica, no siendo ni musculares ni neuronales en su origen. En el esófago se encuentran interpuestas entre varicosidades nerviosas y células musculares circulares lisas, formando uniones gap o *nexus* con ambas. Esta evidencia anatómica concuerda con la teoría de intercalación de Imaizumi y Hama que sugiere que estas células juegan un papel en la transmisión de actividad eléctrica del nervio al músculo y de músculo a músculo.

Estudios ultraestructurales del músculo esfinteriano en la zarigüella sugieren que las células musculares del EEI son de gran diámetro y forman menos uniones que las del cuerpo del esófago; también se han visto superficies irregulares y evaginaciones. Estas evaginaciones pueden ser relacionadas con el estado de contracción tónica del esfinter.

El EEI puede ser distinguido del cuerpo morfológicamente por la presencia de numerosos espacios intermusculares conteniendo vasos sanguíneos y tejido

conectivo; tambien existe mayor número de mitocondrias y retículo endoplásmico liso en el EEI que en el cuerpo del esófago (2).

Christensen (17,33) realiza una serie de estudios en la zarigüeya encontrando una mayor proporción de ganglios parafasciculares y una mayor masa mitocondrial en el EEI que en el cuerpo del esófago . Pudo establecer que había diferencias significativas en la disposición mitocondrial, siendo central en el EEI y mas periférica en el cuerpo esofágico. La misma experiencia realizada in vivo fue repetida in vitro, y el tejido muscular mantenía las mismas propiedades.

B. BASES FISIOLÓGICAS.

1. GENERALIDADES.

Los esfínteres juegan un papel fundamental en la organización del tracto gastrointestinal. Están localizados entre dos regiones especializadas del tracto previniendo el reflujo de contenidos y permitiendo la propulsión en sentido distal bajo condiciones definidas (34).

Los esfínteres gastrointestinales se caracterizan morfológicamente por una acumulación de células musculares dispuestas circularmente y capas de músculo longitudinal en diferentes grados.

Estos esfínteres tienen propiedades funcionales precisas: 1) La presión intraluminal en el esfínter durante el reposo es siempre mayor que la de la región adyacente. 2) Cuando se produce una estimulación adecuada (inflado de balón) proximal al esfínter, este se relaja y la presión intraluminal disminuye. 3) En caso de estimulación distal al esfínter, la presión en este aumenta como consecuencia de su contracción (35).

El EEI está compuesto por células musculares lisas características de todo el tracto. Al igual que en zonas no esfinterianas, están inervadas por nervios vegetativos y por el sistema nervioso entérico.

Existe una perfecta coordinación entre el esfínter esofágico superior, el cuerpo del esófago y el EEI, lo que permite el paso del bolo desde la cavidad oral, a través del esófago, hasta el estómago. Al mismo tiempo, el EEI impide el reflujo del contenido gástrico al esófago. Esto es resultado de la contracción permanente del EEI durante el reposo mientras que el esófago está relajado. La presión en la zona del EEI durante el reposo es más alta que en el esófago y en el fundus gástrico.

El primer registro válido de la respuesta del EEI durante la deglución fué obtenida por Burget y Zeller en 1936. Demostraron en perros la relajación del EEI y la distensión del esófago durante la deglución. Fyke y cols. demostraron en humanos la existencia de una zona de alta presión entre el esófago y el estómago. También se demostró que el estiramiento de la pared del esófago permite reducir

la presión del esfínter, mientras que el aumento de presión en el estómago conduce a una rápida elevación de la presión intraluminal esfinteriana (34).

El estado funcional del EEI tiene una gran importancia en el correcto funcionamiento del proceso digestivo, así como en la prevención de diversos hechos patológicos.

Su principal función es permitir el paso del bolo del esófago al estómago e impedir el reflujo del contenido gástrico. El esfínter está cerrado cuando no hay deglución, abriéndose cuando esta ocurre, permitiendo de esta forma el paso de la comida (36). Estudios experimentales permiten afirmar que el aumento de presión en el EEI es el resultado de características específicas de los músculos lisos que forman el esfínter y que su actividad es modulada por factores neurales y humorales.

2. CARACTERISTICAS FUNCIONALES DEL EEI.

2.1. Perfiles de presión.

Usando métodos manométricos se ha demostrado que existe una zona de alta presión en la porción más distal del esófago que permanece en constante estado de contracción durante el reposo, el EEI. Según los autores esta zona de máxima presión intraluminal tiene diferente amplitud (37,38). Está localizada a una distancia de aproximadamente 0.5 cm del hiato diafragmático.

Muestra una asimetría tanto axial como radial.

Axialmente la presión tiene una configuración de campana con una longitud total entre 2-4 cm y las presiones tienden a ser más altas en el segmento más distal del esfínter. La asimetría radial es menos marcada. En su porción proximal, el EEI es bastante simétrico, pero en la porción distal muestra presiones mayores en el lado izquierdo, hacia la curvatura mayor del estómago (39,40). La causa de esto no es bien conocida, pudiendo ser parcialmente atribuido a factores mecánicos, determinados por la distribución anatómica de las fibras a su entrada en el estómago.

Las presiones registradas con catéter no son constantes. Existen variaciones, siendo las más comunes las relacionadas con el ciclo respiratorio y con la deglución.

En humanos, las presiones de las porciones superior e inferior del EEI son afectadas por la respiración de forma opuesta. En la parte inferior, la inspiración causa elevación de la presión mientras que en la superior causa disminución. Se piensa que esto representa la influencia abdominal y torácica en las porciones distal y proximal respectivamente.

El punto donde ocurre esta transición de la presión se denomina punto de inversión respiratoria (PIR). Este se localiza a menudo en una zona que mide aproximadamente 0.5 cm de longitud y está habitualmente en la mitad de la zona de alta presión, aunque su localización precisa es variable.

La longitud total del EEI es la distancia entre el borde superior e inferior de la zona de alta presión. La

longitud abdominal del EEI (LAEEI) es la distancia entre el PIR y el borde inferior de la zona de alta presión. Esta es la porción del EEI que refleja la deflección de presión positiva causada por el incremento de la presión abdominal con la inspiración.

La presión del EEI es la diferencia en mm de Hg entre la presión gástrica al final de la espiración y la amplitud de la zona de alta presión en el punto de inversión respiratoria (41).

El PIR puede ser relacionado con el diafragma crural o con la inserción de la membrana frenoesofágica (42). Puede también ser relacionado con el EEI en sí, como separación de presiones intraesofágica e intragástrica.

Otra fuente de fluctuación de la presión respiratoria se relaciona con el movimiento axial del esófago. El esófago terminal se mueve hacia arriba con la espiración y hacia abajo con la inspiración (43), y debido a la configuración de campana de la zona de alta presión, se registran cambios resultantes del movimiento del catéter en el interior del esófago. Este fenómeno puede explicar en parte el incremento inspiratorio de la presión en la porción inferior y la reducción de ésta en la porción superior del esfínter. Además debido a la situación del EEI en el hiato diafragmático, las presiones deben estar influenciadas por las contracciones respiratorias del diafragma crural (44,40). Se ha demostrado en gatos que picos de presión inspiratorios no ocurren cuando el diafragma crural está inactivado, siendo la presión de

reposo del EEI igual a la registrada al final de la espiración (44). En gatos, el diafragma crural es selectivamente inhibido durante la relajación del EEI (45).

El aumento de la presión en el EEI es característico del estado de reposo, relajándose durante la deglución. Cuando se inicia la deglución, ambos esfínteres esofágicos, superior e inferior, se abren casi simultáneamente. La relajación del EEI se demora de 2 a 3 segundos desde el comienzo de la deglución y perdura de 5 a 10 segundos. Esto va seguido de una contracción de la porción superior del EEI (aftercontraction), que es una continuación de la onda peristáltica del cuerpo esofágico y que se mantiene de 7 a 10 segundos. La porción inferior del EEI no se ve afectada por dicha contracción y gradualmente el esfínter retorna a su nivel de reposo (36).

Durante el reposo, cuando el esfínter está contraído y el incremento de la presión intraluminal es registrada por manometría, la actividad eléctrica a lo largo de todo el EEI del perro se caracteriza por ondas fásicas puntiagudas continuas con una frecuencia de 1.5 a 2 Hz. Al inicio de la deglución, la actividad eléctrica desaparece sincrónicamente con la disminución de la presión del esfínter (7).

2.2. Presión basal del EEI.

A causa de las variaciones de la presión relacionadas con la respiración, la deglución y otros factores, es difícil hacer válido un valor aislado de presión de reposo

del EEI. Muchas de las variaciones se deben a los métodos de registro, por lo que se han propuesto diferentes métodos para obtener un valor fidedigno. Algunos investigadores usan la técnica de extracción rápida del catéter (en inglés, Rapid Pull Throught Technique, RPTT), en la que el catéter de manometría es rápidamente sacado a través de la zona de alta presión mientras la respiración está suspendida. El problema de esta técnica es que la presión se registra en un sólo punto en el tiempo. Otras fuentes de error son el que la actividad peristáltica iniciada en el esófago al tiempo de sacar el catéter puede asociarse con relajación del EEI y que la contracción del esófago distal puede ser interpretada como zona de alta presión. Estos problemas pueden ser obviados utilizando dispositivos que registren simultáneamente la actividad del cuerpo del esófago (46,47). Es posible que el rápido movimiento del catéter en el cuerpo esofágico induzca pequeños grados de relajación del esfínter sin actividad peristáltica (48). Esto puede explicar las bajas presiones registradas mediante este método en contraste con las registradas con la técnica de sacado estacionario (del inglés, Stationary Pull Throught Technique, SPTT). Debido a esto no es sorprendente la significativa variación de los valores de presión con la RPTT cuando se repiten las medidas en los mismos sujetos (39,49).

La SPTT se realiza sacando el cateter 0.5 cm cada vez, permitiendo que la presión sea registrada durante un periodo de tiempo con el catéter en una posición. Con esta

técnica o con la de sacado continuo lento monitorizado (del inglés, Continuous Slow Monitory Pull Throught Technique, CSMPTT), en las presiones registradas se aprecian las fluctuaciones relacionadas con la respiración. Es también posible observar relajaciones del EEI relacionadas con degluciones en cada estación.

Con un sistema manométrico con perfusión de baja complianza y la SPTT se encontraron en un grupo de voluntarios sanos presiones de reposo del EEI con rango entre 7 y 58 mm de Hg por encima de la presión gástrica (50). La presión de reposo del EEI no se altera significativamente con la edad (51,52) y se registran más altas presiones en supino que en sedestación.

2.3. Papel del diafragma y la presión abdominal.

2.3.1. Papel del diafragma crural en la presión del EEI.

Para comprender el efecto de la contracción diafragmática sobre la presión del EEI necesitamos conocer las oscilaciones de la presión en relación a la inspiración y espiración. Si medimos la presión con SPTT, la porción inferior del EEI muestra aumento de la presión con la inspiración, mientras que en la porción superior disminuye. Se ha sugerido que las oscilaciones de la presión inducidas por la respiración se deben al efecto de las presiones intrabdominal e intratorácica. La parte abdominal del EEI muestra aumento de presión con cada inspiración debido a la influencia de la presión intraabdominal. La porción

torácica del EEI muestra disminución de la presión con la espiración debido a la presión intratorácica. Se ha argumentado contra esto que la amplitud de estas oscilaciones son mucho mayores que los cambios en las presiones intraabdominal e intratorácica. También se ha sugerido que estas oscilaciones son debidas al movimiento axial del catéter de manometría y del esfínter durante la respiración (25,26).

Durante la espiración, el EEI se mueve hacia arriba y abajo con el diafragma, mientras que los agujeros del catéter permanecen en su sitio. Si el agujero se localiza por debajo del EEI durante la espiración, con la inspiración el EEI desciende al nivel del orificio, con lo que la presión del EEI es medida sólo durante la inspiración. Durante la espiración el EEI se desliza hacia arriba y el orificio mide la presión intragástrica. Si el orificio está en la parte superior del EEI, el orificio se mueve hacia el esófago con la inspiración, resultando una onda de presión negativa (intratorácica). Para evitar este artefacto se sugirió la RPTT como medida de presión del EEI (53).

Las oscilaciones observadas en los registros de presión del EEI durante la SPTT pueden ser debidas a alguno de estos tres factores: 1) el efecto de la presión intraabdominal e intratorácica en el EEI, 2) el movimiento relativo de los orificios del cateter y el EEI durante la respiración, y 3) el incremento de la presión en el EEI debido a la contracción activa del diafragma crural, o a

la combinación de ellos.

Las fibras en manguito del diafragma crural están dispuestas de tal forma que podrían jugar un papel en la acción esfinteriana del EEI (54). Hay estudios que sugieren que las oscilaciones de presión inducidas por la respiración en el EEI son resultado de la contracción diafragmática activa (44). En este sentido se ha comprobado que maniobras fisiológicas que causan contracción diafragmática resultan en un incremento significativo de la presión del EEI. La relajación diafragmática después de la contracción conduce a una instantánea caída de presión en el esfínter. Este aumento de la presión del esfínter por contracción diafragmática puede ser crítico en la prevención del reflujo gastroesofágico (RGE), en un momento en el que el gradiente de presión gastroesofágico está alto (la inspiración determina aumento de presión abdominal con aumento del gradiente gastroesofágico) (55).

En un estudio en el que se midió la presión del EEI durante la contracción diafragmática además de realizar EMG del diafragma crural, se demostró que había un aumento de la presión del EEI con cada inspiración. Este incremento de presión se correspondía con un aumento de actividad del diafragma crural registrada en el EMG. El incremento en la presión del esfínter fué directamente proporcional a la profundidad de la inspiración y a la fuerza de la contracción diafragmática durante la respiración (56).

La zona de alta presión que define el EEI tiene dos componentes: una presión tónica debida al mismo EEI con

oscilaciones de presión fásica superpuestas. Estas contracciones fásicas parecen ser debidas al diafragma crural. En un estudio con enfermos esofagogastrectomizados, se ha observado el mantenimiento de una ZAP en la unión toracoabdominal en ausencia de EEI. La naturaleza fásica de esta ZAP se corresponde con la respiración y es probablemente causada por las contracciones y relajaciones del diafragma crural. Además, a diferencia de otros estudios, se observó el mantenimiento de actividad tónica, atribuible al diafragma crural (40,44,56,57,58).

Tanto la contracción espontánea como la voluntaria del diafragma aumenta la presión del EEI durante la distensión esofágica sostenida. Esta distensión sostenida del esófago mostró inicialmente que inducía relajación sostenida del músculo liso del EEI. Este incremento de presión fué también proporcional a la fuerza de contracción diafragmática y a la electromiografía crural (57).

En contra de estos estudios, se ha referido que la presión de reposo del esfinter no es el resultado de la contracción activa del diafragma, ya que ésta incluso puede incrementarse tras la relajación crural. No obstante, tras la excisión del diafragma disminuye la presión de reposo, con lo que el diafragma jugaría un papel pasivo en la barrera antirreflujo (59).

2.3.2. Efecto del incremento de la presión abdominal en la presión del EEI.

La presión del EEI aumenta cuando aumenta la presión intraabdominal. No obstante, no está claro si el incremento de la presión del EEI durante el aumento de la presión abdominal es el resultado de una contracción refleja de éste, o bien, es una transmisión pasiva, suma por lo tanto de las presiones intraabdominal y esfinteriana (60). Algunos estudios describen un aumento en la presión del esfínter mayor que el de la presión gástrica durante la compresión abdominal (61,62). Otros en cambio refieren que ambos aumentos de presión son iguales (63,64). Sólo si el aumento de presión en el EEI es mayor que en el estómago es posible pensar que hay contracción refleja del EEI. Si el incremento de presión del EEI es igual que el gástrico, se deberá a compresión abdominal. Estos estudios no han tenido en cuenta el papel del diafragma crural en la presión del esfínter.

Boyle y cols. (65) muestran que el incremento de presión en el EEI es mayor que el incremento gástrico y que se debe a una contracción refleja del músculo liso del EEI, no contribuyendo a ésta el diafragma crural. Este estudio fué realizado en gatos anestesiados. Se realizó un estudio similar en personas despiertas monitorizando la presión del EEI y la actividad eléctrica del diafragma crural simultáneamente, aumentando la presión abdominal mediante elevación de las piernas estiradas o produciendo compresión abdominal mediante una faja (1). Durante el estiramiento,

la presión del EEI era claramente mayor que la gástrica, asociándose este aumento con una actividad tónica del diafragma registrada con EMG, lo que sugiere que éste contribuye a la presión del EEI. Durante la compresión abdominal, el incremento de la presión del EEI fué mayor que el de la presión gástrica sólo durante la mitad del tiempo. Un hallazgo constante fué que la tasa de incremento de la presión del EEI fué más rápida que la de la presión gástrica. Estas tasas tendrían que ser iguales si la causa de ellas fuera la presión abdominal, lo que sugiere que verdaderamente hay una contracción refleja de la unión esofagogástrica durante la compresión abdominal. Otro hallazgo constante fué el incremento de la actividad del diafragma crural durante la compresión abdominal, sugiriendo que el incremento reflejo de presión de la unión esofagogástrica puede ser probablemente el resultado de su contracción. Por todo ello es lógico pensar que el diafragma crural juega un papel en la presión del EEI durante el incremento de presión abdominal.

Estudios en pacientes con hernia de hiato revelan que el EEI y el diafragma crural se contraen de forma refleja con las maniobras destinadas a aumentar la presión y la compresión abdominal (66), por lo que pueden ser dos mecanismos protectores del RGE durante el aumento de presión abdominal.

2.4. Tono basal.

La característica esencial del músculo esfinteriano es su capacidad para mantener la contracción tónica. Esta propiedad se caracteriza por mantener la tensión por prolongados periodos después de que la tensión sea desarrollada (67).

La alta presión intraluminal característica del estado de reposo del EEI es, en gran medida, el resultado de propiedades específicas del músculo liso del que se compone. Debido a ésto existe un tono basal que está constantemente modulado por el sistema nervioso y por varios factores humorales y hormonales.

Esto diferencia al EEI del cuerpo del esófago. El mecanismo celular involucrado en el mantenimiento del tono del EEI no es del todo conocido, pero se distinguen varias propiedades del músculo esfinteriano que pueden ser relacionadas con él.

El tono es una manifestación de la contracción activa de la célula muscular lisa y se caracteriza por una contracción económica que depende de la concentración intracelular de calcio y de la conservación de energía. Está determinado por el grado de activación de las proteínas contractiles dependientes del calcio.

Estudios sobre la concentración de calcio libre intracelular sugieren que el esfínter, durante el estado de reposo, tiene niveles muy altos de calcio libre intracelular comparado con el cuerpo del esófago (68). Asimismo, un reciente estudio sugiere que la fuente de

calcio para la contracción del EEI y del músculo esofágico son diferentes (69). El músculo esofágico utilizaría calcio extracelular mientras que el EEI lo usaría intracelular, almacenado en el retículo endoplásmico.

Por otra parte, varios estudios han examinado la influencia de los bloqueantes de los canales del calcio en el mantenimiento y desarrollo del tono. Según esto, parece claro que el mantenimiento del tono en el EEI depende de la concentración de calcio tanto intra como extracelular, ya que las drogas bloqueantes de los canales reducen, pero no abolen, el tono mantenido del esfínter (70-75).

Se distinguen dos tipos de tono, dependiendo que se acompañe o no de potenciales de acción (67): a) tono tetánico, en el que la contracción se acompaña de la generación de potenciales de acción, y b) tono no tetánico, el cual no se acompaña de estos.

En la zarigüeya (76) se ha visto actividad espiga continúa en el EEI. Incrementos en la actividad de espigas se asocia con un incremento del mantenimiento del tono y la abolición de la actividad espiga se asocia con una disminución. Las espigas del músculo liso son dependientes del calcio extracelular.

En el EEI de gatos, zarigüeyas, monos y humanos también se ha observado que existe tono mantenido del esfínter en ausencia de actividad espiga. Esto se ha llamado fracción espiga-independiente del tono del esfínter. Este tono espiga-independiente varía directamente con el potencial de reposo de membrana. Despolarizaciones

de membranas celulares sin potenciales espiga se observan bajo el efecto de neurotransmisores como acetilcolina y noradrenalina (77-79). Existe una dependencia lineal entre el grado de despolarización y el de tensión tónica del músculo. Además, en caso de despolarización, hay un cambio gradual en el potencial de membrana sin generación de potenciales espiga.

En resumen, el mantenimiento del tono es un proceso activo que requiere energía y está asociado con espigas eléctricas, despolarización mantenida de membrana sin espigas, fosforilación de miosina en cadenas ligeras y elevación de la concentración de calcio libre intracelular. La energía requerida para el mantenimiento del tono se evidencia por la marcada sensibilidad a la anoxia comparada con la del músculo del cuerpo esofágico (80). Se ha descrito que el EEI tiene menores niveles de actividad citocromo oxidasa, usado en el metabolismo oxidativo, que el cuerpo del esófago (81), lo que permite a este último un mayor grado de metabolismo anaerobio, y explica la mayor dependencia del EEI al oxígeno exógeno.

2.5. Relajación refleja del EEI.

La relajación refleja del EEI está asociada con actividades como el peristaltismo primario relacionado con la deglución y el peristaltismo secundario inducido por la distensión esofágica. La relajación del esfínter también ocurre durante el eructo, las náuseas, el vómito y la rumiación. Durante el eructo y el vómito no hay contracción

esofágica asociada con la relajación del esfínter. En la rumiación la relajación se asocia con peristalsis inversa. La relajación transitoria del EEI también puede ocurrir aisladamente. Esta es una respuesta fisiológica aislada y se asocia con reflujo gastroesofágico (82,83).

2.5.1. Bases celulares de la relajación.

La relajación refleja del EEI es un proceso activo. Está asociada con inhibición de la actividad espiga continua e hiperpolarización de la membrana de la célula muscular. Este fenómeno eléctrico puede estar relacionado con la disminución de la concentración de calcio libre intracelular, lo que provoca el cese de la fosforilación de la miosina. Agentes como el isoproterenol o la prostaglandina E, que aumentan el AMPc intracelular, causan relajación del EEI (84,85). Del mismo modo, agentes como el nitroprusiato sódico, que aumentan el GMPc, causan también relajación (86,87). El AMPc y el GMPc median la relajación (88) por activación de las proteinquinasa A y G. Estas quinasas pueden disminuir el calcio libre intracelular y esto inhibir la fosforilación de la miosina.

2.5.2. Relajación inducida por la deglución.

La deglución causa relajación del EEI. La relajación comienza dos segundos después de iniciada la deglución y puede permanecer durante un total de 5 a 10 segundos (89). Es seguida en la parte oral del esfínter de una contracción posterior (aftercontraction), que está en continuidad con

la contracción peristáltica del cuerpo del esófago. La contracción posterior permanece de 7 a 10 segundos. La porción inferior del EEI no muestra contracción posterior y la presión simplemente retorna al nivel de reposo. Los registros eléctricos demuestran que la relajación inducida por la deglución se asocia con cese de la actividad espiga (76) y con hiperpolarización de la membrana (90).

La activación del reflejo deglutorio causa también relajación del EEI. Este es el componente más sensible de dicho reflejo (48), y es posible la presencia de relajación del esfínter sin ninguna otra evidencia motora del reflejo. Esta relajación aislada puede ser inducida experimentalmente (91).

La relajación del EEI asociada con peristalsis primaria, así como la relajación aislada del esfínter, se deben a la estimulación del nervio laríngeo superior, mediada por nervios vagales eferentes, y son abolidas por enfriamiento o sección vagal cervical bilateral (92).

2.5.3. Relajación asociada con distensión esofágica.

La distensión del esófago produce relajación refleja del EEI asociada a peristaltismo secundario del cuerpo del esófago. Esta relajación está mediada por nervios intramurales y permanece después de la vagotomía bilateral.

La relajación es también el componente más sensible de la peristalsis secundaria. Así, la relajación aislada del EEI sin contracción esofágica ocurre con distensiones que son subumbrales para la activación de la peristalsis

secundaria (48).

Se ha visto in vitro que la estimulación eléctrica de nervios intramurales del estómago pueden causar relajación del EEI (93).

2.6. Contracción refleja del EEI.

La porción superior del EEI presenta una contracción refleja inmediatamente después de la relajación relacionada con el peristaltismo. Esta contracción ocurre en continuidad con la onda peristáltica del cuerpo esofágico y puede representar la respuesta de la mezcla del músculo circular del cuerpo esofágico con el músculo del esfínter. En tiras de músculo circular del EEI existen contracciones posteriores cuando el tono basal es bajo, pero cuando este se incrementa, las contracciones posteriores son abolidas (94).

También se presentan pequeños incrementos en la presión del EEI secundariamente a aumentos de la presión abdominal.

El EEI también se contrae transitoriamente en relación con las contracciones del estómago. La presión de reposo del EEI fluctúa (82,95). Usualmente estas fluctuaciones son de pequeña amplitud, p.e. de 10 a 20 mm de Hg. Fluctuaciones mayores en la presión se relacionan con el complejo motor migratorio del estómago (96-98). La presión en el EEI es la más alta en la fase III del complejo motor migratorio y la más baja en la fase I (96). Durante la fase III la presión puede ser de 70 a 80 mm de Hg o más. Esta

presión tiene un componente fásico y uno tónico. Ambos son el resultado de la actividad del músculo circular. Sólo las tiras de músculo circular generan actividad tónica (99,100), no así el músculo longitudinal. La actividad tónica sólo se produce en el músculo circular del EEI y no en los músculos de la zonas adyacentes.

3. FACTORES QUE CONTROLAN LA FUNCION DEL EEI.

La función del EEI está controlada por una compleja interacción entre el músculo liso esfinteriano (factores miogénicos), la inervación autonómica (factores neurogénicos) y las hormonas gastrointestinales (factores neuroendocrinos).

Otros elementos que también pueden incidir en la función del EEI son los agentes químicos, los fármacos y la dieta.

3.1. Factores miogénicos.

Estudios in vitro en animales y humanos indican que ocurre una respuesta especializada a ciertos agentes hormonales o farmacológicos en el músculo esfinteriano. Tiras de músculo liso circular de la unión gastroesofágica de la zarigüeya tienen una contracción isométrica con una concentración umbral de agentes agonistas (esteres de colina, estimulantes gangliónicos y noradrenalina) significativamente menor que tiras musculares de áreas más

proximales del esófago (101). Se produce una respuesta similar a la gastrina, siendo más intensa esta en el EEI que en el esófago proximal o el estómago. El músculo circular liso esfinteriano desarrolla una respuesta distinta al estiramiento pasivo, mostrando una curva longitud-tensión con más pendiente que las del estómago y esófago (37,102).

Otros estudios muestran que el músculo esfinteriano de la zarigüeya responde de una manera específica a la estimulación eléctrica. Similares respuestas son identificadas en el músculo liso del mono o el gato. En las tres especies la estimulación in vitro produce relajación del músculo de la unión gastroesofágica y contracción del esófago proximal y del estómago (103,104).

Del estudio ultraestructural del EEI parece deducirse que a ese nivel debe realizarse un mayor gasto energético que en el resto del tubo digestivo, atendiendo a la riqueza de ganglios parafasciculares, mayor cantidad de células intersticiales de Cajal, mayor cantidad de uniones intercelulares y mayor masa mitocondrial bruta. También se encuentra en la musculatura del EEI una gran proporción de LDH-1 Isozima, enzima relacionada directamente con el metabolismo aerobio y que no está presente en el cuerpo esofágico. Shulze-Delrieu encuentra igualmente un mayor consumo de oxígeno en el EEI en comparación con otros segmentos esofágicos que habían actuado como patrón (80). Otros estudios demuestran que el metabolismo del EEI es

oxigenodependiente y utiliza fosfatos de alta energía (105).

Weisbrodt y Christensen experimentando con tiras de capas musculares de EEI y de cuerpo esofágico de zarigüeya, encontraron que una solución de cloruro potásico es capaz de producir contracciones de dichas tiras. Más tarde diferenciaron las contracciones inducidas a la capa muscular circular y a la longitudinal, descubriendo que la frecuencia y potencia de las mismas es muy superior en la capa circular (106).

Biancani también demostró que la contracción inducida por altas concentraciones de potasio a una tira de músculo del EEI in vitro es mucho mayor que en el resto del órgano.

Diversos estudios revelan en todas las especies que la contracción y/o el tono de EEI es calcio-dependiente. La hipótesis de la calciodependencia es apoyada por la abolición de la contracción tónica producida por los antagonistas del calcio. Se ha demostrado que estos agentes antagonistas del calcio disminuyen el tono del EEI.

La contracción mediada por calcio intracelular puede ser calmodulina dependiente, mientras que la mediada por calcio extracelular no se bloquea por antagonistas de la calmodulina, por lo que se supone sigue una vía diferente (107). En el EEI, en respuesta a la acetilcolina, ocurre una contracción tónica sostenida y de baja amplitud dependiente de calcio intracelular y presumiblemente mediada por la calmodulina, mientras que en el esófago se produce, dependiente del calcio extracelular y no mediada

por ésta, una contracción fásica de mayor amplitud y corta duración. Quizás exista una relación entre los patrones contráctiles de estos tipos de músculos y la vía intracelular utilizada para su contracción.

Por lo anteriormente expuesto, parece bien establecido que el EEI tiene unas particularidades ultraestructurales, bioquímicas y metabólicas propias que le permiten mantener un tono muy superior al del segmento de tubo digestivo contiguo, pero ello no sería suficiente si no se considerasen también otra serie de factores como son los neurales y endocrinos. No obstante, el hecho de que el músculo del EEI genere tono in vivo e in vitro en presencia de tetrodoxina, un potente bloqueante de los canales del sodio, indica que las influencias neurales u hormonales no son del todo necesarias y que el músculo permanece tónicamente contraído debido a sus propiedades intrínsecas, tales como despolarización mantenida, espigas espontáneas, mecanismo característico del calcio intracelular, etc. (2).

3.2. Factores neurogénicos.

El tracto gastrointestinal del hombre está controlado por al menos tres segmentos del sistema nervioso autónomo. Además de la inervación extrínseca a cargo del sistema colinérgico (parasimpático) y adrenérgico (simpático), existe una inervación intrínseca con nervios inhibitorios no adrenérgicos no colinérgicos (NANC) que parecen controlar la función motora gastrointestinal.

El papel de esta inervación intrínseca en el logro de

la alta presión intraluminal del EEI, así como su participación en la relajación, ha sido objeto de muchos estudios (108). Las diferencias observadas en el estado funcional del cuerpo del esófago, que está relajado durante el reposo, y del EEI, que está contraído, son atribuidas a la especialización neuromuscular de esta región (109).

3.2.1. Inervación eferente.

3.2.1.1. Parasimpático.

El esófago y sus esfínteres son controlados por fibras nerviosas eferentes que se originan en el núcleo motor del vago.

Las fibras pregangliónicas que inervan el EEI pertenecen a cuerpos celulares que se localizan en el núcleo motor dorsal del vago y en el núcleo ambíguo (91,110). Estas fibras van por el nervio vago y se ramifican formando el plexo esofágico, entrando en el esófago a diferentes niveles y viajando por su interior varios centímetros antes de alcanzar las neuronas postgangliónicas de los plexos intramurales (111,112).

Las neuronas pregangliónicas liberan predominantemente acetilcolina, que activa las neuronas postgangliónicas intramurales inhibitorias combinandose con los receptores muscarínicos y nicotínicos (112). Ni la atropina, bloqueante de receptores muscarínicos, ni el hexametonio, bloqueante de receptores nicotínicos ganglionares, solos bloquean la relajación del EEI producida por el vago, pero

la combinación de ambos si antagoniza la respuesta (113). También la serotonina participa en menor grado en esta transmisión (114). El bloqueo farmacológico completo se produce por combinación de antagonistas de los receptores nicotínicos, muscarínicos y serotoninínicos, pero esto no modifica la relajación debida a estimulación eléctrica de los nervios inhibitorios intramurales.

Los nervios del parasimpático generalmente ejercen efectos excitatorios sobre el músculo liso por activación de las neuronas colinérgicas postganglionares. No obstante, en el EEI, el mayor efecto de los nervios vagales eferentes es inducir relajación (77,111,115,116).

Existen controversias sobre el papel de la descarga vagal tónica excitatoria en el mantenimiento del tono del EEI. La estimulación central de la porción cervical del vago en el animal de experimentación hace que aumente la presión del EEI, en tanto que la estimulación periférica la disminuye, sin embargo, la vagotomía no cambia la presión basal de dicho esfinter (117).

Hay diferencias en las distintas especies (2). En el hombre la influencia de la vagotomía cervical no es conocida, no obstante, la vagotomía troncular abdominal alta no influye en la presión de reposo del EEI (118). Se observa relajación del EEI cuando las terminaciones periféricas del vago son estimuladas, mientras que la estimulación de las terminaciones centrales causan contracción. También se observan diferencias en las respuestas de las diferentes partes del EEI a la

estimulación vagal. La porción superior se caracteriza por una respuesta bifásica de relajación seguida de contracción cuando cesa la estimulación. Las células de esta porción proximal son similares a las del cuerpo del esófago (116).

La elevación del tono del EEI durante el aumento de presión y contracción gástrica implica la participación de la vía vagal refleja, ya que este efecto se inhibe tras la vagotomía. Estos datos, así como el hecho de que la estimulación eléctrica del vago cervical produce relajación del EEI, sugieren que la inervación vagal es necesaria para la relajación del EEI (119).

Receptores parasimpáticos.

Los receptores de membrana colinérgicos están ampliamente distribuidos. Se caracterizan por estimularse con acetilcolina, pero con agentes anticolinérgicos pueden presentarse efectos opuestos.

Los receptores colinérgicos que ejercen alguna acción sobre la musculatura lisa del EEI son de dos tipos: muscarínicos y nicotínicos.

*** Receptores muscarínicos.**

Dependiendo de su localización en el EEI, los receptores muscarínicos pueden mediar tanto la inhibición como la excitación del EEI. Se han propuesto dos tipos, receptores M que producen contracción del EEI y receptores M que producen inhibición del EEI.

*** Receptores nicotínicos.**

Al igual que ocurre con los receptores muscarínicos, los receptores nicotínicos pueden variar su efecto según su localización en el EEI y mediar una contracción o una relajación.

3.2.1.2. Simpático.

La inervación simpática procede de neuronas localizadas en las columnas intermediolaterales de los segmentos espinales T6-T10. La mayoría de las fibras del esófago inferior viajan por los nervios esplácnicos y en el ganglio celíaco sinaptan con neuronas postganglionares (120). Ramas postgangliónicas acompañan a los vasos sanguíneos y unas pocas, junto con el vago, se extienden por el esófago. La mayoría de las fibras postganglionares terminan en el plexo mientérico y submucoso. Pocas terminan directamente en las células musculares.

La inervación adrenérgica es menor en el EEI que en el esófago proximal.

El papel de la inervación simpática no es todavía bien conocido. Hay evidencias de que la actividad nerviosa simpática influye en la presión de reposo del EEI. En gatos, la estimulación de eferentes simpáticos causa contracción del mismo. A pesar de esto, la sección de los nervios simpáticos no modifica la presión de reposo del esfínter (120-122), lo que está en contra de la actividad nerviosa simpática en la génesis de su presión basal.

*** Receptores de membrana adrenérgicos.**

La inyección intravenosa de adrenalina produce contracción del EEI en el gato, el mono y el hombre (116,123,124), aunque ocasionalmente se puede observar también inhibición. En la zarigüeya la adrenalina inhibe el tono del EEI. La noradrenalina también puede producir contracción del EEI en varias especies (125).

Estudios farmacológicos han mostrado que la estimulación de los receptores alfa-adrenérgicos causan contracción del EEI y su bloqueo produce relajación (125). Los bloqueantes beta en humanos ocasionan un incremento en la presión de reposo del EEI. No obstante, estos efectos de antagonistas sobre el EEI son a menudo transitorios, y la presión del esfínter retorna pronto a sus niveles normales, incluso cuando el antagonismo adrenérgico está aún presente. Estas observaciones no apoyan la visión de que la actividad adrenérgica tónica es responsable del tono basal del EEI.

Receptores alfa-adrenérgicos.

Se distinguen dos tipos de receptores alfa-adrenérgicos según la acción que ejerzan sobre el EEI, los que producen contracción y los que producen inhibición (123).

Receptores beta-adrenérgicos.

La estimulación de los receptores beta-adrenérgicos del EEI produce relajación de la fibra muscular lisa. El

isoproterenol es un agonista betaselectivo y produce inhibición del EEI in vivo e in vitro. Su efecto es antagonizado por un bloqueante beta como el propanolol.

Receptores dopaminérgicos.

En la fibra lisa del EEI existen receptores capaces de responder al estímulo de la dopamina. Se distinguen dos tipos según su acción, los que producen inhibición del EEI y los que inhiben la relajación del EEI inducida mediante estimulación vagal.

3.2.1.3. Intramural.

Neuronas intramurales y sus extensiones constituyen el sistema nervioso intrínseco del esófago. Los nervios intramurales están ordenados en capas. El plexo mientérico se localiza entre las capas musculares circular y longitudinal y el plexo submucoso se encuentra en la submucosa. Los ganglios intramurales son de similar estructura en todo el tracto gastrointestinal, pero en el esófago las neuronas intramurales se encuentran en menor número y distribuidas de una manera más fortuita que en el resto del intestino (17,18,126).

Aunque las neuronas del EEI son en general similares a las del cuerpo del esófago, existen algunas diferencias tales como una menor cantidad de perikaria y ganglios (17), así como cuerpos neuronales más pequeños (18).

Las neuronas intramurales han sido clasificadas en base a características morfológicas, histoquímicas,

funcionales y eléctricas. Su afinidad por la tintura de plata las divide en argirófilas y argirófobas, siendo estas últimas las más abundantes. Los contactos sinápticos se aprecian por la existencia de varicosidades en la fibra nerviosa. Estas están llenas de vesículas de diferentes tamaños, aspecto y densidades que contienen los neurotransmisores. Las varicosidades del EEI están constituidas por una mezcla de vesículas pequeñas agranulares y grandes con gránulos que contienen neurotransmisores inhibidores no adrenérgicos no colinérgicos (32,127).

La vía neural intramural involucrada en la relajación del EEI inducida por distensión no es conocida. Se piensa que sea una neurona sensitiva que hace contacto con la neurona inhibitoria postgangliónica, bien directamente o de forma indirecta por medio de una interneurona. Los neurotransmisores involucrados no son conocidos, aunque si está clara su naturaleza NANC (112,128).

Actualmente se considera que el óxido nítrico juega un importante papel, como neurotransmisor NANC, en la relajación del EEI. Se ha comprobado en zarigüeyas que los antagonistas del óxido nítrico inhiben la relajación del músculo del EEI (129,130).

Es posible que la actividad tónica de las neuronas intramurales pueda estar presente en ausencia de influencias tónicas nerviosas extrínsecas. Experimentos en zarigüeyas, en los que la tetrodoxina es usada como bloqueante de los potenciales de acción Na-dependientes de

los nervios intramurales sin afectar a la activación del músculo liso, la presión de reposo del esfínter no se modifica (109). Esto sugiere que la actividad neural tónica intramural no es responsable del cierre tónico del EEI.

3.2.2. Inervación aferente.

La sensibilidad del cuerpo del esófago y del EEI en el gato es conducida por el vago, nervios simpáticos esplácnicos y torácicos y ramas simpáticas cardíacas del ganglio estrellado. Las fibras aferentes del vago tienen sus cuerpos celulares en el ganglio nodoso y se proyectan al núcleo solitario (110). Aferentes simpáticos van por la raíz dorsal del cordón espinal de T1 a L2.

Estudios ultraestructurales por Rodrigo y cols. (131) revelan la presencia de terminaciones nerviosas libres y perivasculares en la submucosa del gato, así como terminaciones nerviosas intraepiteliales y terminaciones intragangliónicas entre los ganglios mientéricos. La naturaleza aferente se ha demostrado tras su degeneración después de la extirpación del ganglio nodoso.

En el gato se ha demostrado la presencia, de mecanorreceptores y termorreceptores en el cuerpo del esófago y EEI. La mayoría son fibras sensitivas amielínicas C o mielínicas A. Los mecanorreceptores pueden ser de dos tipos: a) receptores de adaptación lenta, que son estimulados por estiramiento y contracción y están localizados en las capas musculares del esfínter, y b) receptores de adaptación rápida, que son activados

sólamamente por alargamiento energético y están localizados en la mucosa (132).

Los receptores de adaptación lenta están localizados en los músculos del EEI y actúan como sensores durante la apertura y el cierre del esfínter. Los receptores mucosos son de dos tipos, siendo identificados por estiramiento o por rozamiento. Su número es mayor en el esófago que en el resto del tracto digestivo. Se asume que el papel de los receptores mucosos es informar al SNC sobre el tipo de comida, mientras que los musculares informan sobre la tensión mecánica de la pared. Ambos receptores pueden probablemente interaccionar durante el cierre del esfínter, después de pasar el bolo (133).

Se ha encontrado Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina (CGRP) entre las neuronas sensitivas del esófago (131).

3.3. Factores neuroendocrinos.

Gran número de células neuroendocrinas modulan la acción del EEI. Estas células se sitúan generalmente en glándulas endocrinas o en el propio músculo. En ellas se incluyen todo el sistema APUD, cuyas células captan precursores de ariletilaminas (5-hidroxitriptófano, histidina, tirosina, etc.) y las decarboxilan a sus respectivas aminas (5-HT, histamina, dopamina).

Estas células también producen polipéptidos de carácter hormonal como gastrina, secretina, colecistoquinina, glucagón, motilina, bombesina, VIP

(Vasoactive Intestinal Polypeptide), GIP (Gastric Inhibitory Peptide) y otros (123,134-136).

Todas estas aminos, polipeptidos y prostaglandinas han sido identificadas en el EEI y pueden jugar un papel en la modulación de la presión de reposo o en la relajación esfinteriana, pero no son claramente responsables de la generación del tono basal.

Estudios farmacológicos muestran que la dopamina disminuye la presión del EEI, mientras que la histamina, serotonina y opioides tienen efectos complejos debido a la abundancia de diferentes subtipos de receptores en el nervio y músculo del EEI. No obstante, el antagonismo selectivo de estos agentes no abolen la presión basal.

La sustancia P, metencefalina, galanina y bombesina causan contracción del esfinter, pero no está claro si tienen una función fisiológica (2).

3.3.1. Histamina-serotonina.

3.3.1.1. Histamina.

La inyección de histamina produce un descenso del tono del EEI en el mono y la zarigüeya, pero un incremento del mismo en el ser humano (137).

Actualmente se reconocen dos tipos de receptores histaminérgicos. Receptores H1, de los que se han descrito dos variedades, unos que causan aumento del tono y otros que lo disminuyen y receptores H2, de los que también se han descrito dos variedades con las mismas funciones.

3.3.1.2. Serotonina.

Existen por lo menos tres tipos de receptores serotoninérgicos que tienen acciones sobre el tono del EEI. Receptores 5-HT musculotrópicos que producen contracción del EEI, se hallan en el propio músculo esfinteriano y su respuesta no está mediada por vía neural y receptores 5-HT neurotrópicos de los que se han detectado dos variedades, los que producen aumento del tono del esfinter y los que producen disminución del mismo (138).

3.3.2. Polipéptidos gastrointestinales.

Los mecanismos que determinan los efectos de éstos péptidos en la actividad del EEI no han sido suficientemente dilucidados. Lo más asombroso es el hecho que el mismo péptido tiene diferentes efectos en el esfinter y en regiones adyacentes, y sin embargo, no se han encontrado diferencias cuantitativas esenciales con respecto a la distribución de terminaciones nerviosas colinérgicas, adrenérgicas y no colinérgicas no adrenérgicas en estas partes del tracto digestivo (139). En definitiva, sus efectos son en gran medida el resultado de la liberación modulada de neurotransmisores.

Estos péptidos pueden estar presentes en diferentes nervios aferentes y eferentes y pueden estar encargados de varias funciones. CGRP y VIP son péptidos inhibitorios y la sustancia P (SP) es excitadora. Neuropeptido Y (NPY), galanina y encefalinas pueden ser neurotransmisores moduladores (140).

3.3.2.1. Sustancia P (SP).

La SP induce una elevación dosis-dependiente de la presión del EEI y se asume como un importante regulador de la presión. Se cree que el papel de la SP como neurotransmisor ocurre a través de un reflejo neural entérico (141,142).

3.3.2.2. Péptido intestinal vasoactivo (VIP).

La acción del VIP sobre el EEI ha sido profusamente estudiada, pareciendo bien establecido el efecto hipotensor que produce (134,136,143,144). Existen evidencias de que esta sustancia es el neurotransmisor de las neuronas inhibitorias intramurales de diferentes especies animales (135,143,145,146). Sin embargo, otros estudios no apoyan su caracter inhibitorio (88,147,148).

El VIP causa disminución de la presión del EEI con caracter dosis-dependiente (32,135,149).

3.3.2.3. Polipéptido pancreático (PP).

A dosis farmacológicas, el PP ejerce un efecto hipertensor sobre el EEI (36).

3.3.2.4. Neuropéptido Y (NPY).

NPY se encuentra ampliamente distribuido por todas las capas musculares del esófago humano (140). Sus efectos en el músculo liso son principalmente indirectos.

Se ha localizado en las mismas terminaciones nerviosas que el VIP, por lo que se ha pensado que su papel podría

ser modular presinápticamente la liberación de VIP por estos nervios (150).

Esta sustancia causa inhibición dosis-dependiente de la contracción obtenida mediante estimulación eléctrica en experimentos in vitro.

3.3.2.5. Neurotensina.

Rosell estudia este peptido encontrando un efecto hipotensor sobre el EEI (151), en cambio, otros no obtienen efecto alguno (152).

3.3.2.6. Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).

El CGRP actúa sobre el músculo liso y sobre las neuronas NANC, inhibiendo las contracciones peristálticas del esófago y el tono del EEI (153).

3.3.2.7. Encefalina.

Se ha demostrado que la encefalina ejerce un efecto hipotensor sobre el EEI. Parece ejercer una acción moduladora de la contracción (154,155).

3.3.3. Hormonas gastrointestinales.

Actúan sobre el EEI, aumentando o disminuyendo la presión en él. Diversos estudios investigan sobre el papel de la gastrina circulante en la generación del tono basal del EEI (37,156,157). Otras hormonas tales como la secretina, CCK y glucagón, se pensó que ejercían efectos

sobre la presión del EEI interaccionando con los receptores de gastrina (134,156,158).

Aumentando la presión actúan la gastrina y motilina. Disminuyéndola, la secretina, prostaglandinas, colecistoquinina, glucagón, vasopresina y polipéptido inhibidor gástrico (117).

3.3.3.1. Gastrina.

Se admite que tanto la gastrina como la pentagastrina producen un efecto hipertensor sobre el EEI in vivo e in vitro, tanto en el hombre como en otras especies (156,159-161).

Parece que un aumento progresivo de la dosis de gastrina conduce a una contracción máxima del EEI seguida de una relajación. Este fenómeno se denomina autoinhibición o taquifilaxia y se estima que es debido a la existencia de dos tipos de receptores de membrana para la gastrina (156), receptores gastrin-like excitadores e inhibidores.

3.3.3.2. Colecistoquinina.

La acción de la colecistoquinina es inhibitoria del EEI tanto en el hombre, como en otras especies (162,163).

3.3.3.3. Ceruleina.

La ceruleina produce un efecto estimulador del EEI (109,123,136).

3.3.3.4. Secretina y glucagón.

La secretina tiene una estructura química muy parecida al glucagón por lo que ambos producen inhibición del EEI.

No se ha podido determinar si la secretina y el glucagón actúan sobre el mismo receptor de membrana o si existen receptores específicos para cada uno (123,136).

3.3.3.5. Motilina-bombesina.

La motilina es un péptido gastrointestinal que causa contracción del EEI (164), actuando directamente sobre la fibra muscular lisa (165). También parece que la motilina participa en la sincronización de la actividad del estómago y el EEI propulsando el bolo del esófago al estómago.

La bombesina, otro polipéptido de carácter hormonal, aumenta la presión del EEI (166). Es un potente estimulador de liberación de hormonas y de la motilidad gastrointestinal y parece actuar como una interneurona que media la contracción inducida por la sustancia P (165).

También actúa antagonizando la acción de otras hormonas gastrointestinales como la colecistoquinina (165).

3.3.3.6. Prostaglandinas.

Ejercen sus efectos actuando directamente sobre los receptores localizados en las células musculares lisas (167). La PGF₂α produce un efecto hipertensor del EEI y la PGE₁ causa hipotensión por lo que se sugiere la existencia de dos tipos de receptores prostaglandínicos. El efecto de la PGE₂ es similar al de la PGE₁ (168).

C. BASES FISIOPATOLOGICAS.

La introducción de la manometría esofágica y la demostración de una zona de alta presión en el esófago distal ha estimulado el interés por los mecanismos que previenen el reflujo gastroesofágico.

A pesar de la correlación estadística entre la amplitud de la zona de alta presión y la presencia de RGE en la población general, empieza a ser evidente que en cada paciente en particular la presión no es el único determinante en la competencia del cardias. Algunas personas con baja presión del esfínter tienen un cardias competente, mientras que otras con alta presión tienen una

cardias incompetente. Esto se apoya en el hecho de que la administración de atropina, que disminuye la amplitud de la ZAP, no aumenta la incidencia de RGE en sujetos normales. Además, se ha observado que sujetos normales pueden presentar presiones menores que pacientes con reflujo, indicando que otros factores, aparte de la presión, son importantes en la competencia del cardias (169).

1. SEGMENTO INTRAABDOMINAL DEL EEI.

La respuesta de los segmentos abdominal y torácico del EEI a los cambios de presión generados por la posición y las maniobras respiratorias es diferente. La magnitud de los cambios de presión en el segmento abdominal refleja directamente los cambios de presión dentro del abdomen, mientras que los cambios de presión en el segmento torácico reflejan las variaciones en la presión intratorácica. Así, durante la inspiración profunda, la presión en el segmento abdominal aumenta, mientras que la presión en el segmento torácico es abolida. Esto indica que el segmento intraabdominal proporciona la única barrera al reflujo durante esta maniobra. Consecuentemente, el segmento abdominal del esfínter contribuye de forma particular al mecanismo de competencia durante la posición y el esfuerzo respiratorio (170).

La longitud del segmento intraabdominal del EEI se

puede medir con manometría gastroesofágica. Para ello se utiliza un catéter con perfusión continua cuya punta va midiendo presiones primero intragástricas, posteriormente en la ZAP y finalmente esofágicas. Al paso por la ZAP se detecta el punto de inversión respiratoria, en el que las deflexiones positivas intraabdominales se invierten y se hacen negativas al entrar en tórax. Este método permite una medición bastante exacta del segmento intraabdominal de la ZAP (8,37,169,171-186).

Estudios clínicos e in vitro han mostrado que la longitud de la ZAP distal al PIR, la longitud expuesta a la presión positiva del abdomen, es un importante factor en el mantenimiento de la competencia del cardias contra los cambios en la presión intraabdominal. Datos clínicos adicionales han permitido que sea definida la relación funcional entre la presión de la ZAP distal y su longitud abdominal: a menor longitud de la ZAP expuesta a la presión intraabdominal, mayor ha de ser la presión necesaria para mantener la competencia. Así mismo, para mantener la competencia a una presión dada, también se requiere un mínimo de longitud. Si no existe longitud intraabdominal ocurre reflujo secundariamente a la distensión o a los cambios de posición corporal (187).

Esto tiene importantes implicaciones para el diagnóstico manométrico y el tratamiento. El estudio manométrico habitual sólo determina la presión, lo que dificulta el diagnóstico de competencia al no interrelacionar la longitud con la presión. De igual modo,

la terapia quirúrgica debe restaurar la longitud y la presión del cardias, y no la de uno sólo de ellos.

La presión de cierre en el segmento abdominal es debida al tono intrínseco del músculo, a la presión intrabdominal, al efecto de cierre por succión debido a la presión negativa intratorácica (187) y a la presión de sellado de la mucosa (188). La resistencia al reflujo que se deriva del esfínter está en función, como hemos dicho, de la presión distribuida sobre la longitud abdominal. No obstante, con una longitud intraabdominal menor de 1 cm la competencia no puede ser lograda aún con incrementos de presión (187).

Con una adecuada longitud del esfínter en el abdomen, la prevalencia de reflujo es alta en presencia de hipotensión del esfínter. Este reflujo no se puede explicar exclusivamente basándonos en los cambios de la presión abdominal, pues con una adecuada longitud del esfínter abdominal, la presión que actúa sobre el esfínter y el estómago es la misma. En esta situación, el RGE tiene lugar cuando la presión debida a la contracción o distensión gástrica supera la del esfínter (189).

2. HERNIA HIATO.

Durante muchos años, el RGE fué atribuido a la presencia de hernia de hiato. Su justificación se basó en el razonamiento empírico de que la localización

intratorácica de la unión gastroesofágica compromete los mecanismos antirreflujo. El RGE puede ser teorizado como el resultado de un desequilibrio entre los factores ambientales y la barrera antirreflujo. La asociación de reflujo y hernia de hiato se pensó que era el resultado de la pérdida de las fuerzas anatómicas del hiato diafragmático. Estas incluyen el ángulo oblicuo de entrada del esófago en el estómago y la pérdida del incremento de la presión intraabdominal que circunda a la unión gastroesofágica.

Hay pocas evidencias epidemiológicas que apoyen la asociación de hernia de hiato y RGE. Su demostración varía mucho dependiendo de las técnicas radiológicas usadas y su frecuencia debe ser correlacionada con la edad del enfermo y con la agresividad del radiólogo en su demostración. El incremento del número de hernias en relación con la edad sin elevación paralela de RGE contradice fuertemente su papel etiológico, aunque también existen amplias series de pacientes con RGE y hernia de hiato.

La relación causa efecto entre hernia de hiato y RGE necesita ser establecida. Se ha visto que la presencia de hernia no tiene efecto sobre la competencia del esfínter. La respuesta del EEI a varios estímulos como drogas, hormonas e incrementos de la presión intraabdominal está intacta en sujetos con presión basal del EEI normal, sin embargo, el esfínter incompetente responde anormalmente tanto si se encuentra en localización intraabdominal como intratorácica. Esto sugiere que la presión que circunda al

EEI no tiene efecto en la fuerza o la competencia del esfínter (190).

Recientes estudios fisiológicos en humanos y animales han generado una hipótesis de dos esfínteres para la competencia de la unión gastroesofágica. Estos estudios sugieren que tanto el músculo liso del EEI como el pilar derecho del diafragma que rodea al EEI están encargados de la función esfinteriana (44,56,57,65,191). El diafragma refuerza el EEI durante los incrementos súbitos de la presión intraabdominal que ocurren durante la inspiración, la tos, etc.

Esta hipótesis sugiere un mecanismo por el cual la hernia de hiato puede debilitar la competencia de la unión esofagogástrica. Así, si la hernia de hiato compromete el esfínter diafragmático, su existencia aumenta la exposición del esófago al reflujo ácido.

La susceptibilidad al RGE inducido por abruptos incrementos de presión están fuertemente relacionados con el tamaño de la hernia y la presión en el EEI, si bien son más frecuentes los episodios de RGE en pacientes con baja presión del EEI asociados a hernia que en aquellos en los que sólo tienen disminuida la presión del esfínter (192). Estos datos sugieren que el "esfínter diafragmático" está funcionalmente deteriorado en pacientes con hernia de hiato y que este deterioro predispone al RGE durante episodios transitorios de aumento de la presión abdominal, episodios asociados normalmente con la contracción del diafragma crural (57,65,191).

Otra aportación que la hernia de hiato hace a la incompetencia del cardias es el leve, aunque significativo, acortamiento de la longitud del esfínter expuesto a la presión positiva del abdomen (42). La función de la porción intraabdominal del EEI se ha considerado como el mayor impedimento al RGE (61). En este sentido hay que tener en cuenta la importancia anatómica de la membrana frenoesofágica. Esta membrana es una extensión de la fascia subdiafragmática que rodea el cardias y que liga circunferencialmente al esófago distal. En la hernia de hiato, esta membrana se desplaza hacia el tórax formando el saco que contiene el estómago y esófago distal permitiendo la transmisión de la presión intraabdominal al EEI (193) y evitando el RGE.

Se ha estudiado la importancia de la longitud del esófago dentro del saco herniario (194). La membrana frenoesofágica está compuesta por dos capas, la supra y la infradiafragmática. La capa superior se adelgaza con la edad y es de poca significación en la función del cardias. La fascia inferior sufre estiramientos a lo largo de la vida y el desarrollo de hernia de hiato parece ser un fenómeno relacionado con la edad y secundario al repetitivo estiramiento arriba y abajo del esófago durante la deglución, y al empuje de la membrana hacia arriba por la presión abdominal. La competencia del cardias es independiente de la presencia de hernia y está relacionada con el nivel de presión del EEI y el punto de inserción de la membrana inferior en el esófago lo que determina la

longitud de EEI expuesto a presión abdominal.

3. ANGULO DE HIS Y VALVULA DE GUBAROFF.

La musculatura de la unión esofagogástrica actúa como un anillo y ejerce una tensión en la curvatura mayor que determina la presencia del ángulo de His. La entrada oblicua del esófago al estómago por la curvatura menor condiciona la formación de un repliegue mucoso que en condiciones fisiológicas produce un cierre hermético del esófago terminal. Este repliegue mucoso, o válvula de Gubaroff, se aprecia a través de una gastrostomía como una hoja plana lateral que se cierra contra la mucosa de la curvatura menor.

Se han hecho pocos estudios para clarificar su función. En estudios con cadáveres (195) se ha comprobado que el estómago puede ser inflado hasta un nivel de 15 cm de agua sin que se presente RGE. Dado que en cadáveres no hay tono esfinteriano, el gradiente a través de la unión gastroesofágica está exclusivamente relacionado con la válvula. Deprimiendo el fundus gástrico, el ángulo de His se hace obtuso y se elimina la válvula, con lo que se permite el libre reflujo al eliminar el gradiente. El gradiente también puede ser eliminado dividiendo las fijaciones posteriores de la unión gastroesofágica, permitiendo que la unión se deslice al interior del mediastino, lo que produce RGE.

La válvula de Gubaroff contribuye por lo tanto al colapso del cardias en condiciones normales, coadyuvando al mantenimiento de la competencia. La presión negativa intratorácica, que habitualmente es de unos 3-4 mm de Hg por debajo de la presión atmosférica, produce un efecto de succión sobre las mucosas que sufren una aposición quedando colapsadas (187,188,196).

Dada la importancia del ángulo de His como factor para mantener la competencia gastroesofágica, casi todas las técnicas quirúrgicas correctoras del RGE confeccionan una plastia en la que el ángulo de His resulta totalmente agudo (197-201).

En trabajos experimentales realizados en el perro (196) se pudo demostrar in vivo e in vitro que el ángulo de His agudo aumenta la competencia gastroesofágica de dos a tres veces más que siendo este ángulo obtuso, por lo que cualquier técnica antirreflujo debería incluir entre sus diferentes etapas la confección de un ángulo de His a 0° mediante la creación de valvas o semivalvas fúndicas, ya sean anteriores o posteriores.

4. TENSION DE LA PARED GASTRICA.

La tensión de la pared gástrica es una fuerza que contribuye a la apertura del esfínter, implicando a la distensión gástrica como un factor importante en la función esfinteriana (188).

Al efectuar una perfusión gástrica continua y monitorizar la presión intragástrica y la presión esfinteriana, se observa un incremento de presión en el esfínter con bajos volúmenes gástricos, lo que sugiere una autoregulación de la fuerza del esfínter con mecanismos neurales y/o humorales (202,203). Después del aumento inicial, se observa que mientras que la presión intragástrica va aumentando, en el esfínter disminuye paulatinamente hasta que se igualan, dando paso al RGE. Por ello se postula que en la unión gastroesofágica se producen una serie de vectores tangenciales que tienden a abrir el EEI. La presión intragástrica requerida para producir un RGE será por lo tanto inversamente proporcional a la tensión de las paredes gástricas.

Si bien la longitud del esfínter contribuye a la competencia esfinteriana disminuyendo la importancia de la tensión de la pared gástrica en la apertura y mejorando el sellado mucoso (188), la longitud del esfínter se comporta de manera similar a la presión. Durante la distensión gástrica la longitud del esfínter continuamente disminuye hasta que ocurre el RGE.

5. RELAJACION DEL EEI.

Puesto que el RGE significa "paso retrógrado de sustancias del estómago al esófago", parece evidente que la aparición del mismo es el resultado de una

descompensación del normal equilibrio de las fuerzas que operan en la región cardiohiatal.

Desde un punto de vista estrictamente físico, el RGE se produce cuando las presiones gástrica y esfinteriana se han igualado, con lo que se produce una cavidad común, puesto que no hay barrera que las separe (82).

Mediante la combinación de pH-metría intraluminal prolongada y la manometría esofágica se pone de manifiesto que en individuos sanos se puede producir RGE por relajación transitoria del EEI (RTEEI)(82). La RTEEI, o relajación del EEI no inducida por la deglución, es el principal mecanismo de RGE en sujetos sanos y en los que padecen enfermedad por RGE (83,204-206).

Un aspecto fundamental es que esta relajación transitoria del EEI debe ser diferenciada de aquellas relajaciones que se producen como consecuencia del peristaltismo provocado por la deglución. Como ya hemos visto anteriormente, la relajación del EEI es una respuesta normal a la deglución y está coordinada con el peristaltismo primario. Sujetos sanos en vigilia degluten frecuentemente, pudiendo esperarse que muchos episodios de RGE ocurran durante la relajación inducida por la deglución, pero se ha visto que esto no ocurre si existe una secuencia peristáltica normal (55,82,83,204-206).

Muchos parámetros se han barajado para distinguir la RTEEI (82,83,204-213), quedando actualmente definida por los siguientes criterios: ausencia de deglución desde cuatro segundos antes hasta dos segundos después del inicio

de la relajación; tasa de relajación mayor o igual a 1 mmHg/seg; tiempo desde el inicio hasta la completa relajación menor o igual a 10 seg; y nadir de presión menor o igual a 2 mmHg. También, caídas de presión que cumplan los tres últimos criterios pero que tengan una duración mayor de 10 seg pueden ser clasificadas como RTEEI con independencia del tiempo entre la relajación y la deglución (214).

El inicio abrupto de la relajación transitoria y su breve duración orientan hacia una mediación neural en su activación. En perros, el bloqueo por frío de las ramas cervicales del vago y simpático produce abolición de la relajación (211). Durante relajaciones prolongadas, ocurre inhibición del peristaltismo en la porción del músculo liso del cuerpo del esófago (204) concordando con inhibición no sólo del EEI, sino también del cuerpo del esófago. Finalmente, la observación de que la relajación transitoria está ausente en enfermos con achalasia (215) sugiere que la RTEEI está mediada por los mismos nervios inhibidores NANC que median la relajación normal inducida por la deglución.

Se han sugerido diversas causas de la relajación transitoria del EEI. Una de ellas es la distensión gástrica y otra la actividad faríngea.

La distensión gástrica provocada con balón o con gas es un potente estímulo para provocar RTEEI, y estudios en sujetos sanos (203) y en perros (216) han establecido que la relajación transitoria es una respuesta fisiológica a

este estímulo. El incremento de la tasa de RTEEI y episodios de RGE después de las comidas (217) es comunmente el resultado de la distensión gástrica.

La vía neural que media la RTEEI por distensión gástrica no ha sido todavía definida. Existen evidencias a favor de un reflejo vagovagal iniciado por los mecanorreceptores de la pared gástrica (218). Hay estudios que sugieren que la porción del estómago más importante en el desencadenamiento de la relajación transitoria incluyen el cardias y la curvatura menor. Señales aferentes desde los mecanorreceptores gástricos son llevados por el vago hasta la región del núcleo solitario en el cerebro (219) que interconectado con el núcleo motor dorsal del vago juega un papel en la modulación de la actividad del esfínter (220). Estimulación eléctrica del núcleo motor dorsal produce RTEEI (91). Por lo tanto, parece que la vía vagovagal media la RTEEI en respuesta a la distensión gástrica.

Una vía alternativa, vía directa con conexiones neurales intramurales, produce RTEEI en respuesta al estiramiento de la pared gástrica (221,222). No obstante, la supresión de la relajación transitoria tras la vagotomía cervical y torácica sugiere que esta sea una vía poco común en la mediación de dicha respuesta (211).

Por definición, la RTEEI no está precedida por actividad faríngea registrable manométricamente. No obstante, la distensión esofágica permite una relajación del EEI, aún sin desencadenar una onda peristáltica. Hay

evidencias que sugieren que la RTEEI es inducida por estímulo subumbral en la región de la orofaringe (48). Se ha comprobado que la RTEEI se asocia con la actividad milohioidea pero no con otros componentes motores de la deglución. Esto sugiere que la relajación del esfínter es un componente altamente sensible de la respuesta deglutoria y puede ser la única manifestación reconocible de la deglución.

En voluntarios sanos, los dos factores principales que influyen en el control del desencadenamiento de la relajación son el nivel de conciencia y la postura. La RTEEI se suprime totalmente durante el sueño. En perros, es abolida por la anestesia general. El mecanismo por el que influye el nivel de conciencia es desconocido.

En voluntarios sanos (223) y perros (224), en decúbito se produce una importante supresión de la RTEEI y ocurre RGE. Se ha propuesto algún tipo de mecanismo sensorial a nivel del cardias, pero en la actualidad se investiga una posible relación con el sistema vestibular.

Se conoce poco sobre el control de la RTEEI en pacientes con RGE. Evidencias recientes sugieren que sujetos con RGE tienen tasas más altas de RTEEI que los sujetos control (83,204,217) y esto parece ser la razón de la mayor cantidad de RGE en estos pacientes. Por el contrario, se han observado similares tasas de RTEEI en sujetos sanos y afectados de RGE, pero en estos últimos las RTEEI se acompañan más comunmente de RGE (206).

Se puede concluir en que debe haber diferencias en el

control de las RTEEI en sujetos sanos y con RGE. La naturaleza de tales diferencias permanecen sin ser determinadas, pero pueden incluir una exagerada respuesta de los mecanorreceptores gástricos a la distensión o un deterioro del mecanismo de control postural. La alteración anatómica asociada con hernia de hiato podría influir en la tensión de la pared gástrica y así alterar la respuesta de los mecanorreceptores. El retardo en el vaciamiento gástrico encontrado en el 50% de los pacientes con esofagitis péptica (225) podrían prolongar el estímulo de distensión gástrica. Nuevos estudios sugieren que pacientes con enfermedad por RGE tienen deteriorada la supresión de la RTEEI en respuesta a la distensión gástrica cuando el sujeto está acostado.

Por otra parte, se ha estudiado la inhibición del diafragma crural durante la RTEEI. El grado de inhibición del diafragma crural durante la RTEEI parece correlacionarse con la magnitud de la relajación del EEI. Se ha sugerido que la RTEEI (211) y la inhibición del diafragma crural ocurren a nivel del sistema nervioso central (45), con lo que ambos pueden estar coordinados por una vía común. La relajación inducida por la deglución es también mediada a través del nervio vago (92). A pesar de que ambas relajaciones están mediadas por el sistema nervioso central, existen pequeñas diferencias entre ambas, y así, la inhibición del diafragma crural es más pronunciada durante la relajación transitoria que durante la inducida por la deglución. No se han visto diferencias

en el grado de inhibición del diafragma crural en las RTEEI acompañadas o no de reflujo ácido y no se puede atribuir la presencia de RGE a la inhibición diafragmática, ya que, en circunstancias normales, la RTEEI y la relajación diafragmática ocurren juntas y estrechamente sincronizadas (226).

HIPOTESIS DE TRABAJO

Actualmente la monitorización de pHmetría esofágica es uno de los métodos diagnósticos mas fiables de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Con ella determinamos la presencia de paso del material ácido del estómago al esófago. Es por ello un método indirecto de diagnóstico que analiza la consecuencia del RGE y no su origen. Por el mismo motivo, tampoco puede orientarnos sobre la evolución que tendrá el paciente diagnosticado de RGE.

En el análisis de los registros manométricos esofágicos de pacientes en los que el tratamiento médico no fue resolutivo y requirieron tratamiento quirúrgico,

habíamos observado que el punto de inversión respiratoria coincidía con el comienzo de la zona de alta presión o aparecía inmediatamente tras dicha elevación de presión. Podría esto decir que la longitud del EEI en la cavidad abdominal era pequeña o inexistente.

Por otra parte, sabemos que uno de los aspectos fundamentales de la cirugía del reflujo es la introducción de parte del esófago en la cavidad abdominal.

El conocimiento de ambas circunstancias nos hacía pensar en la importancia de la porción abdominal del EEI en la prevención del RGE.

Poder cuantificar manométricamente esta longitud podría ser de utilidad en el diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Y dado que estaríamos analizando un posible factor etiológico, su utilidad se podría extender al pronóstico de la enfermedad.

Por todo ello decidimos iniciar un trabajo de investigación que evaluara las posibilidades diagnósticas de la longitud abdominal del EEI (LAEEI). Para esto necesitábamos un sistema con el que pudiésemos medir con exactitud dicha longitud, ya que la retirada estacionaria de la sonda de forma manual es un método grosero que no permite cuantificar longitudes. La extracción mecánica a una velocidad constante nos permitiría relacionar el tiempo con la longitud del EEI y con los cambios de presión.

Para este estudio hemos partido de las siguientes hipótesis de trabajo:

1. Diseñar un sistema de control de la velocidad de

retirada de la sonda manométrica.

2. Medir la longitud abdominal del EEI por manometría isocinética.

3. Relacionar los valores de longitud abdominal del EEI con episodios de RGE.

4. Relacionar los valores de longitud abdominal del EEI con los episodios de relajación transitoria del EEI, factor fundamental en la etiología de la enfermedad por RGE.

5. Determinar el valor pronóstico de las mediciones de la longitud abdominal del EEI obtenidas por manometría isocinética.

6. Comprobar los cambios postquirúrgicos en la longitud abdominal del EEI y si ésta se correlaciona con la efectividad del tratamiento.

7. Correlacionar los valores de pH esofágico y la longitud abdominal del EEI en pacientes intervenidos de RGE.

Con estas hipótesis de trabajo podríamos contestar a preguntas como:

1. ¿Es menor la LAEEI en los pacientes con RGE y mala respuesta al tratamiento médico?.

2. ¿Permite la observación de una escasa longitud abdominal del EEI realizar el diagnóstico de enfermedad por RGE?.

3. ¿Permite asimismo predecir el pronóstico del RGE?, esto es, ¿serán futuros candidatos a tratamiento quirúrgico los enfermos con LAEEI corta?.

4. ¿Que valor permite diferenciar los RGE que tendrán mala evolución con tratamiento médico?.

5. La relajación transitoria del EEI, considerada actualmente como el factor fundamental en el desarrollo de la enfermedad por RGE, ¿está de alguna forma relacionada con esta escasa longitud abdominal del EEI?.

6. En los enfermos intervenidos de RGE, ¿se relaciona la nueva longitud abdominal del EEI con una corrección en los valores pHmétricos?.

7. En otro orden de cosas, la colocación de los electrodos de pHmetría suele hacerse calculando la distancia desde la nariz al EEI mediante una ecuación basada en la talla del paciente, ¿es diferente esta distancia a la obtenida mediante una manometría?. En caso de que esta diferencia sea importante, ¿influiría sobre los valores obtenidos en la pHmetría alterando el diagnóstico?.

El desarrollo de estas hipótesis de trabajo constituyen el presente estudio de investigación que elevamos a la categoría de Tesis Doctoral.

MATERIAL Y METODO

POBLACION ESTUDIADA.

Todos los pacientes que han constituido la población de este trabajo de investigación son niños a los que, siguiendo la sistemática habitual de la unidad de manometría del Hospital Infantil de Sevilla, se les ha practicado un registro manométrico y pHmétrico para evaluar y cuantificar la presencia de reflujo gastroesofágico.

Hemos estudiado 116 pacientes a los que se les ha practicado un total de 122 registros.

De los 116 pacientes, 71 fueron varones (61.2%) y 45 hembras (38.8%).

La edad media de los niños en el momento de

practicarse la manometría fue de 53.86 ± 43.26 meses, oscilando entre 1.37 y 180.40 meses. El peso medio fue de 18.80 ± 10.79 kg, con un rango de 4.33 a 63 kg. Asimismo, la talla media fue de 102.57 ± 24.54 cm, con un rango de 56 a 166 cm.

Dada la amplia dispersión de la muestra, hemos dividido los registros en función de la edad. Un primer grupo de 69 casos se constituyó con niños menores de 4 años, con una edad media de 23.77 ± 12.37 meses, lo hemos denominado grupo A. Y otro de 53 niños incluía a los mayores de cuatro años, con una edad media de 93.04 ± 37.28 meses, lo hemos denominado grupo B.

El peso medio para el grupo A fue de 11.95 ± 3.01 kg, y para el grupo B de 27.55 ± 10.82 kg. La talla media del primer grupo fue de 84.32 ± 10.63 cm, y de 125.29 ± 16.59 cm para el grupo B.

Todos estos datos antropométricos quedan recogidos en la tabla I.

Atendiendo a los distintos patrones clínicos por los que se practicó la manometría esofágica, hemos dividido a la población en cuatro grupos diagnósticos. Los niños en los que la sintomatología principal fue el vómito, los que presentaron algún tipo de patología respiratoria, un grupo de enfermos intervenidos de atresia de esófago, y un último grupo con sintomatología diversa y no incluida en las anteriores categorías. En la tabla II recogemos la

distribución de frecuencias de la población atendiendo a estos grupos diagnósticos para la población total y para cada uno de los grupos de edad.

Por otra parte, hemos clasificado los estudios manométricos en función de la evolución del proceso según los datos aportados por la pHmetría. Así, hemos denominado estudios de inicio a los realizados al ser derivados los enfermos a nuestra unidad. De ellos, los que presentaban pHmetría con índice de reflujo positivo fueron diagnosticados de RGE y los que presentaban pHmetría con índice de reflujo negativo fueron considerados como pacientes sanos y, por tanto, casos control. Estudios prequirúrgicos a aquellos que por fallo en el tratamiento médico son candidatos a intervención antirreflujo. Y estudios postquirúrgicos los realizados tras la intervención, constituyendo éste un grupo de pacientes intervenidos antes de disponer del método de medición por retirada de la sonda a velocidad continua fija, excepto tres pacientes en los que disponemos de mediciones con nuestro método antes y después de la cirugía. De los 122 estudios, 94 (77%) son de inicio, de estos, 44 (36%) con RGE y 50 (41%) sin RGE y considerados como casos control. Quince (12.3%) son prequirúrgicos y 13 (10.7%) son postquirúrgicos. A seis de los pacientes se les practicaron dos estudios, los tres postquirúrgicos ya citados y tres casos de inicio con dos mediciones.

En la tabla III presentamos la distribución de frecuencia de los estudios en función de la evolución.

Tabla I.
Variables antropométricas.

Grupo (nº registros)	Edad (meses)	Peso (kg)	Talla (cm)
Grupo A	23.77 ± 12.37	11.95 ± 3.01	84.32 ± 10.63
Menores de 4 años (n=69)	(1.37 , 47.37)	(4.33 , 19.3)	(56 , 101)
Grupo B	93.04 ± 37.28	27.55 ± 10.82	125.29 ± 16.59
Mayores de 4 años (n=53)	(49.20 , 180,40)	(14.2 , 63)	(102 , 166)
Total	53.86 ± 43.26	18.80 ± 10.79	102.57 ± 24.54
n=122	(1.37 , 180.40)	(4.33 , 63)	(56 , 166)

Valores presentados con la media ± desviación típica.
Valores mínimo y máximo entre paréntesis.

Tabla II.
Distribución de la población en función del patrón
clínico que motivó la manometría.

	Grupo A (Menores de 4 años)	Grupo B (Mayores de 4 años)	Total
Vomitadores	41	21	62 (50.8%)
Patología respiratoria	26	16	42 (34.4%)
Atresia esófago	0	7	7 (5.7%)
Otros	2	9	11 (9.1%)
Total	69 (56.5%)	53 (43.5%)	122

Tabla III.
Distribución de la población en función de la evolución.

	Grupo A (Menores de 4 años)	Grupo B (Mayores de 4 años)	Total población
Inicio	57	37	94 (77%)
con RGE	31	13	44 (36%)
sin RGE	26	24	50 (41%)
Prequirúrgico	8	7	15 (12.3%)
Postquirúrgico	4	9	13 (10.7%)
Total	69 (56.5%)	53 (43.5%)	122

MATERIAL.

*** De manometría:**

Contamos con un laboratorio de manometría donde hemos realizado los estudios con un sistema abierto de perfusión continua. Disponemos en él del siguiente material:

1.- Sonda PMC3-A Zinetics. Consta de tres tubos de PVC unidos, con un diámetro externo de 3.5 mm e interno de 0.8 mm. La longitud total es de 180 mm. Los orificios de toma de presión, de 0.8 mm de diámetro, están separados 3 cm y radialmente 90°. Está marcada con señales cada centímetro y números cada 5 cm (figura 7).

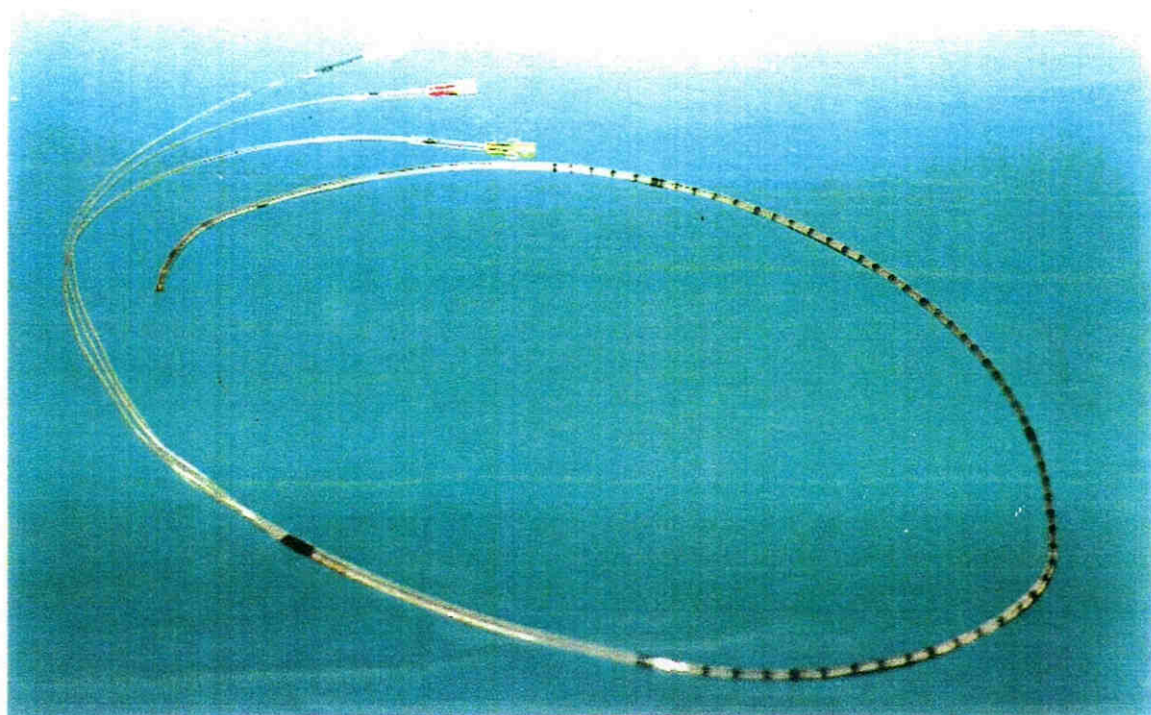


Figura 7. Sonda de tres luces para toma de presiones.

2.- Sistema de perfusión hidráulica capilar de baja compliance (Arndorfer) (figura 8).

El flujo a través del capilar (0.6 ml/min) es proporcional a la diferencia de presiones entre la cámara del líquido de perfusión y el transductor (1000 mmHg). Este sistema mantiene en el catéter una elevada presión, con lo que la onda peristáltica del esófago, que puede alcanzar como máximo 100 mmHg, sólo reduciría mínimamente la perfusión del catéter, dado que el gradiente de presión a través del capilar sólo disminuye un 10%.

3.- Transductor universal de cuarzo para medidas de presión en el rango -50 a 300 mm de Hg Hewlett Packard 1-2 90C, donde la presión se transforma en una señal eléctrica que una vez amplificada se envía a un conversor analógico-digital Neurodata Recorder donde la señal se digitaliza y multiplexa para ser grabadas en soporte video-magnético. El video grava fiablemente señales de larga duración. Las señales se visualizan simultánea o independientemente en el osciloscopio y en el inscriptor (figura 9).

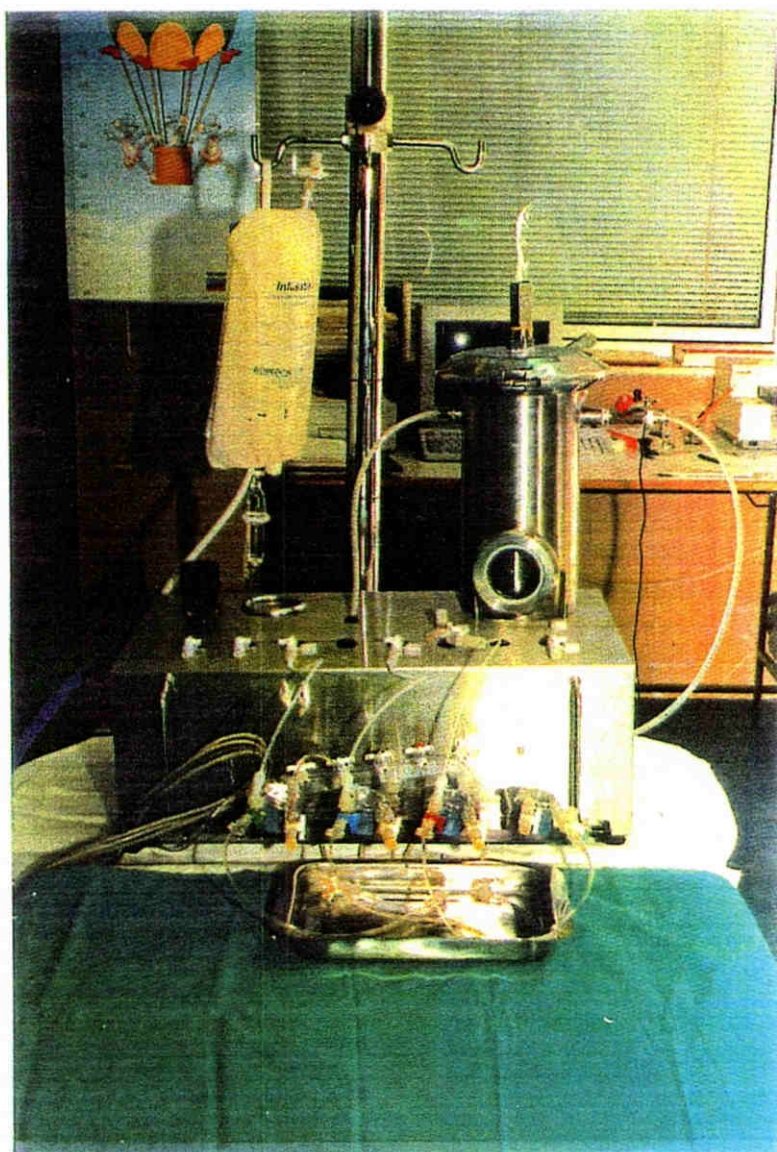


Figura 8. Sistema de perfusión hidráulica capilar de baja compliance.

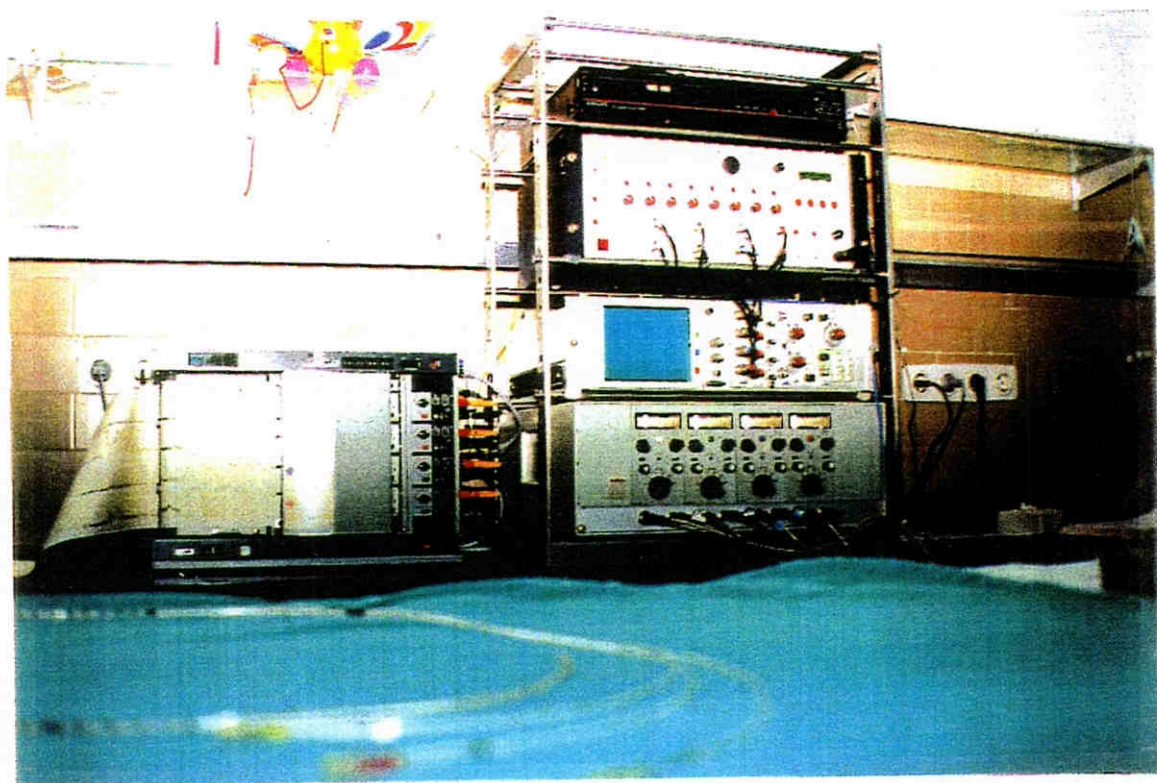


Figura 9. Osciloscopio e inscriptor.

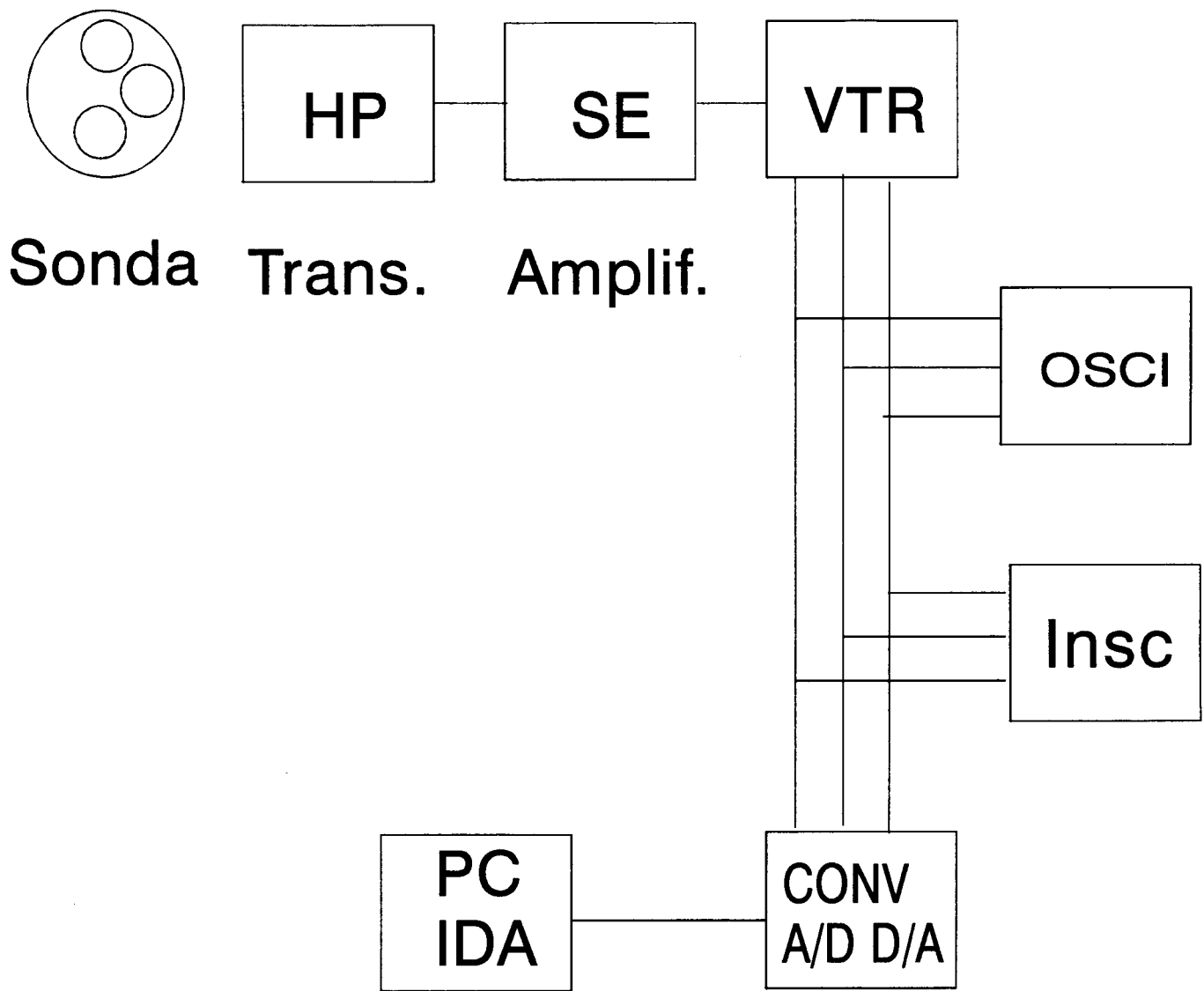
4.- Finalmente, la señal por medio de convertidor es enviada a un PC donde está instalado un Programa de Tratamiento de Señales (IDA) que nos permite la cuantificación y análisis los complejos análisis estadísticos y matemáticos, así como la presentación de las señales (vease esquema 1).

5.- Para nuestro estudio ha sido diseñada un aparato de pequeñas dimensiones, dispositivo dosificador de tubo-sondas, para retirar la sonda de forma mecánica, a una velocidad constante de 1 mm por segundo, igual velocidad de salida del registro gráfico, con lo que $1\text{seg} = 1\text{ mm}$.

El objeto del mecanismo es el traccionado automático, estable, preciso y exento de peligro del tubo sonda.

El dispositivo realiza la tracción uniforme obligando a pasar el tubo por entre las gargantas practicadas en dos roldanas tangentes, una motriz y otra conducida, que alojan en el fondo sendas juntas tóricas de 65 puntos shore para asegurar la adherencia y no derrapage del tubo durante su funcionamiento.

El árbol de la roldana conducida es accionado por un micromotor-reductor CROUZET de 3W a 9V de cc, muy estable en las revoluciones por la gran desmultiplicación provocada por la etapa reductora. La estabilidad también es asegurada por el



Esquema 1. Sistema integrado para la realización y registro de manometrías.

mantenimiento de estadios de tensión no superior a los $\pm 0.5V$.

El mecanismo contempla dos opciones de alimentación de tensión: la primera es la utilización de baterías alcalinas desechables de 9V. El conjunto tiene montado en su interior un sistema de corte de tensión cuando la pila sobrepasa el umbral prefijado en el que comienzan las variaciones de velocidad. También monta un potenciómetro através del cual conseguimos, con la utilización de tubos patrones, la regulación precisa de la velocidad y su chequeo. La ventaja de este sistema es la absoluta autonomía del mecanismo de fuentes externas de alimentación, el inconveniente es la dependencia del cambio de batería que cuenta con una autonomía de 2-3 horas de trabajo real.

La segunda opción, también totalmente exenta de peligro, pasa por la alimentación directa desde una fuente de alimentación externa de 9V de corriente continua.

El grupo tiene un pulsador mecánico con el que se produce la separación momentánea de las roldanas para permitir el trincage del tubo. También utiliza otro pulsador para su puesta en marcha.

Todo el conjunto está proyectado de forma ergonómica, en materiales ligeros para evitar peso y pintado y decorado de forma atractiva para el niño (figuras 10 y 11).

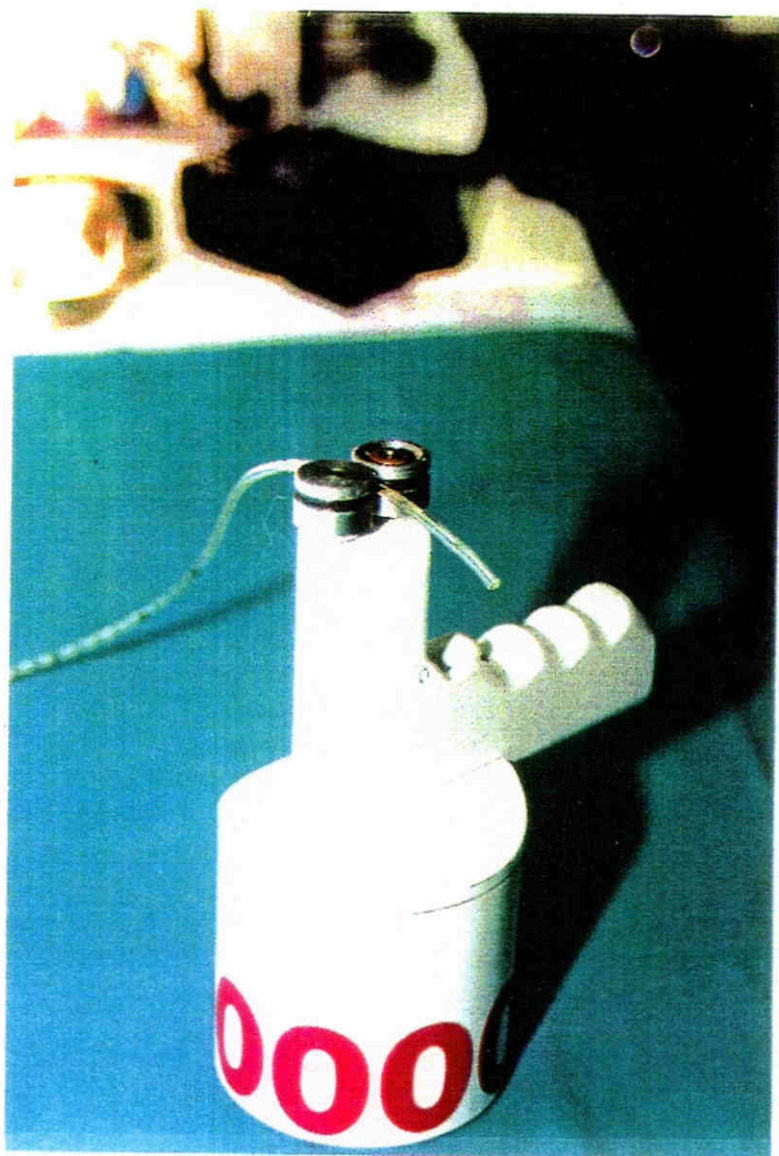


Figura 10. Dispositivo dosificador de tubo-sondas.



Figura 11. Retirada de la sonda con nuestro dispositivo. Notese la pequeña distancia entre el dispositivo y la nariz del paciente.

*** De pHmetría:**

Registrador ambulatorio para monitorización de pH en dos canales modelo Digitrapper Mark II Gold de la firma SYNECTICS, con unas dimensiones de 12x6.5x2.5 cm (figura 12).

Es una unidad de almacenamiento de pH con capacidad de memoria digital de 96K equipado con un módulo de amplificación del pH con probabilidad de registrar hasta 24 horas ininterrumpidamente. El procesador efectúa un muestreo cada 4 segundos y permite su uso ambulatorio.

Este equipo utiliza sondas de antimonio monocristalino con dos sensores separados 5 ó 10 ó 15 cm para utilizar según la talla del paciente. La unidad incorpora una pantalla de cuarzo líquido que indica en todo momento el valor del pH en ambos canales. Gracias a esta pantalla se puede comprobar el estado de los electrodos.

El Digitrapper se conecta a un ordenador PC 486 mediante un interfase y el software esophagogram efectúa la lectura y el análisis de los datos almacenados en el registrador.

El Digitrapper incorpora una batería alcalina central de 9V.

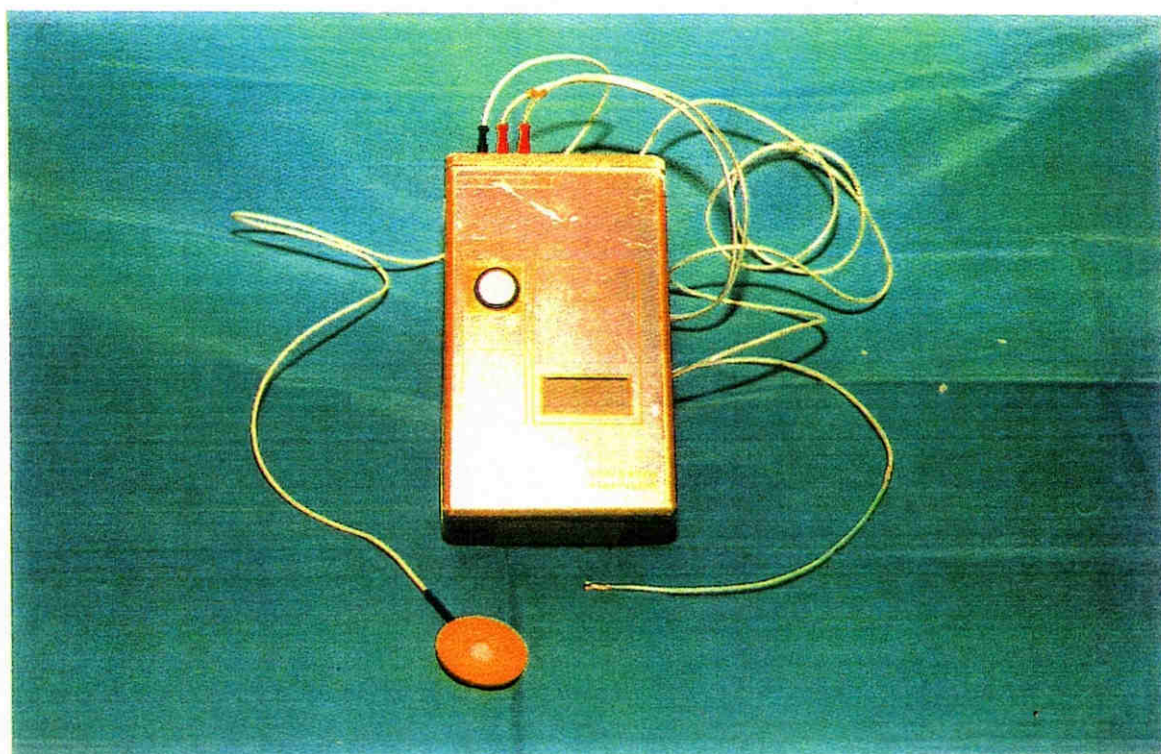


Figura 12. Registrador ambulatorio para la monitorización de pH en dos canales.

METODO.

Método de estudio.

Siguiendo la sistemática habitual en nuestra unidad, a los pacientes remitidos con diagnóstico clínico de RGE se les ha realizado un primer estudio de pH y manométrico, estudio que hemos denominado de inicio. Si el resultado de la pHmetría no es diagnóstico de RGE se considera sano al paciente y por tanto caso control. Si se establece mediante pHmetría el diagnóstico de RGE se instauro tratamiento médico y se establece un período de seguimiento para observar la evolución. Al cabo de este período, que puede variar de 3 a 6 meses, se repite el estudio de pH y

manométrico. Si la pHmetría se ha normalizado se considera curado al enfermo. Si sigue siendo diagnóstica de RGE se decide tratamiento quirúrgico, considerándose al paciente como prequirúrgico. En ocasiones, antes de decidir el tratamiento quirúrgico, se realiza más de un estudio, razón por la que tres de nuestros casos presentan dos registros de inicio. Tras el tratamiento quirúrgico se practica un nuevo estudio de control que hemos denominado postquirúrgico.

Dada la reciente fecha de adquisición del aparato para la retirada de la sonda no ha habido tiempo para observar la evolución de los casos de inicio con diagnóstico de RGE. Sabiendo que algunos de ellos pueden evolucionar a la curación y otros a casos prequirúrgicos, hemos creído mejor no incluirlos en los grupos control o prequirúrgicos. Por otra parte, los registros postquirúrgicos no disponen de registros manométricos de inicio ni prequirúrgicos, a excepción de los tres casos ya citados.

Hemos incluido en el grupo prequirúrgico 5 pacientes con registros obtenidos con la retirada manual de la sonda y, por lo tanto, sin cuantificar los parámetros manométricos, pero con trazados en los que el PIR se detecta inmediatamente tras el inicio del aumento de presión correspondiente al EEI o incluso coincidiendo con él, lo que indica la pequeña o nula longitud abdominal del EEI.

Técnica de la manometría.

Se realiza una preparación previa del paciente sometiéndolo a un período de ayuno de tres horas.

No se ha utilizado sedación.

Función motora del EEI.

Se introduce la sonda nasogástrica situando los tres sensores, proximal (canal A), medial (canal B) y distal (canal C), en el estómago. Iniciándose la retirada de la sonda manualmente centímetro a centímetro, se realiza un registro prolongado estacionario con dos sensores en el esófago y otro en el EEI para valorar la coordinación del esfínter (figura 13). A continuación se realizan tres o mas retiradas a una velocidad fija de 1mm/seg obteniéndose tres mediciones en cada uno de los sensores de los parámetros longitud, presión y longitud abdominal del esfínter esofágico inferior (figura 14). Los valores obtenidos en cada uno de los sensores se registran de forma independiente, dado que por su distribución axial en la sonda y por la forma asimétrica de la unión gastroesofágica, los resultados serán diferentes en cada uno de ellos.

Función motora esofágica.

Mediante retirada manual se estudia el esófago dividiéndolo en tercio distal, medio y proximal.

Se analiza la amplitud y morfología de las ondas, así como el porcentaje de ondas primarias, secundarias y

terciarias o aperistálticas.

Función motora del EES.

Se sitúa un sensor en la faringe, otro en el EES y otro en el esófago proximal. Mediante un registro estacionario prolongado se estudia la función motora del EES y su coordinación (figura 15).

Por último, con los tres sensores en el estómago se practica la retirada definitiva de la sonda a la velocidad fija de 1 mm/seg, obteniendo la medida en cada sensor de la longitud del esófago y de la longitud y presión del esfínter esofágico superior.

La zona más problemática del estudio es el área del EES ya que la perfusión les obliga a tragar continuamente y por lo tanto es difícil mantener unas buenas condiciones de reposo. Por esta misma razón, en ocasiones no es posible la retirada de la sonda a velocidad continua y la medida de la longitud del esófago se realiza exclusivamente por el orificio proximal A.

Definición de los parámetros manométricos analizados.

El valor utilizado para las variables manométricas ha sido el obtenido al promediar los valores de cada una de las tomas descritas. Definimos las variables manométricas como sigue:

* **Longitud del EEI (LEEI):** La elevación de presión por encima de la basal gástrica marca el comienzo del esfínter.

En esta parte, la inspiración suma un pico positivo, siguiendo la retirada adoral de la sonda, la inspiración aparece como un pico negativo (Punto de Inversión Respiratoria). Termina el esfínter cuando la presión cae y se mantiene por debajo de cero. La LEEI es la longitud total desde la elevación de presión hasta que cae y se mantiene por debajo de cero (figura 14).

*** Presión del EEI (PEEI):** Es el nivel medio de presión sin evaluar los picos debidos a la inspiración.

*** Longitud abdominal del EEI (LAEI):** Es la longitud desde el inicio del EEI hasta el PIR.

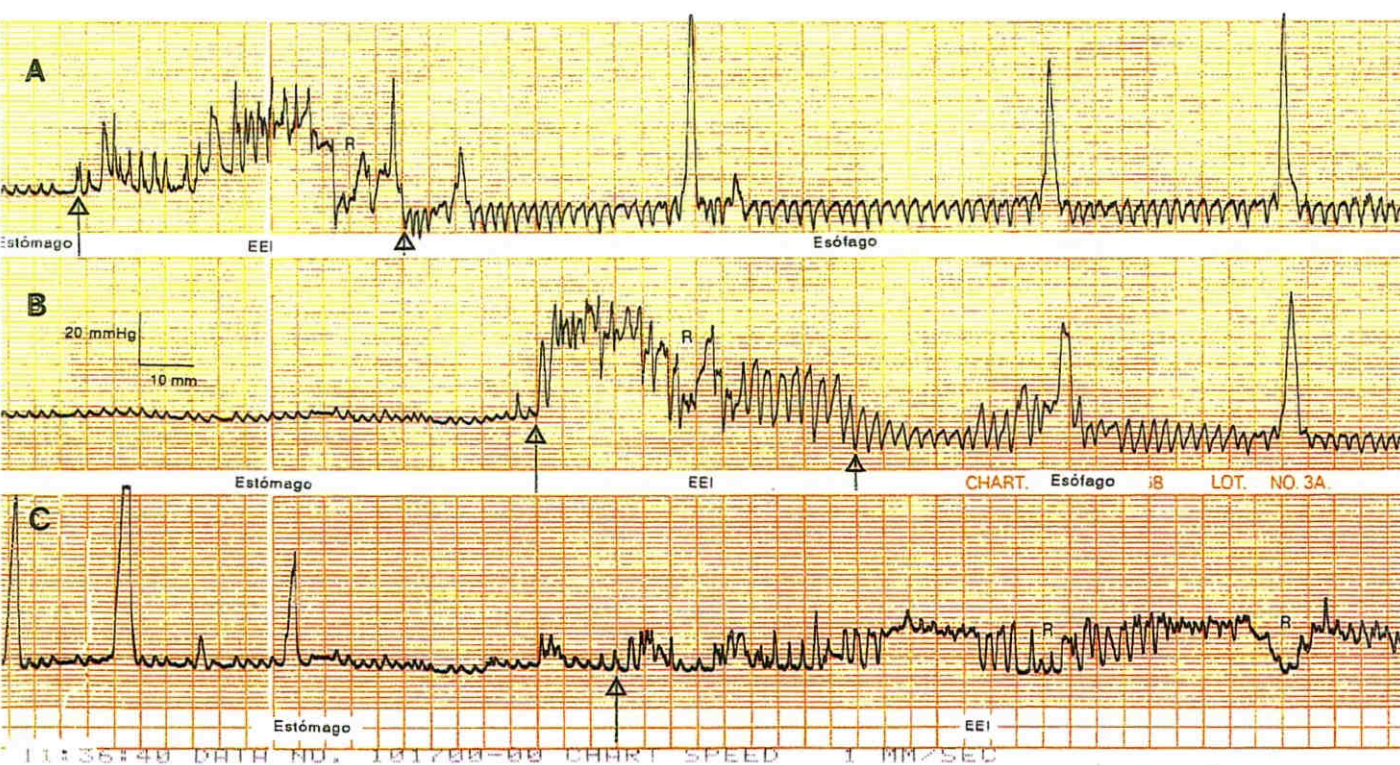


Figura 13. Registro estacionario. Los sensores A y B registran sucesivamente en estómago, esfínter esofágico inferior (EEI) y esófago. El sensor C registra estómago, contracciones del antro y EEI. La relajación del esfínter como consecuencia de una onda peristáltica se señala con R. Velocidad de inscripción 1 mm/s. El trayecto entre flechas indica la zona del EEI.

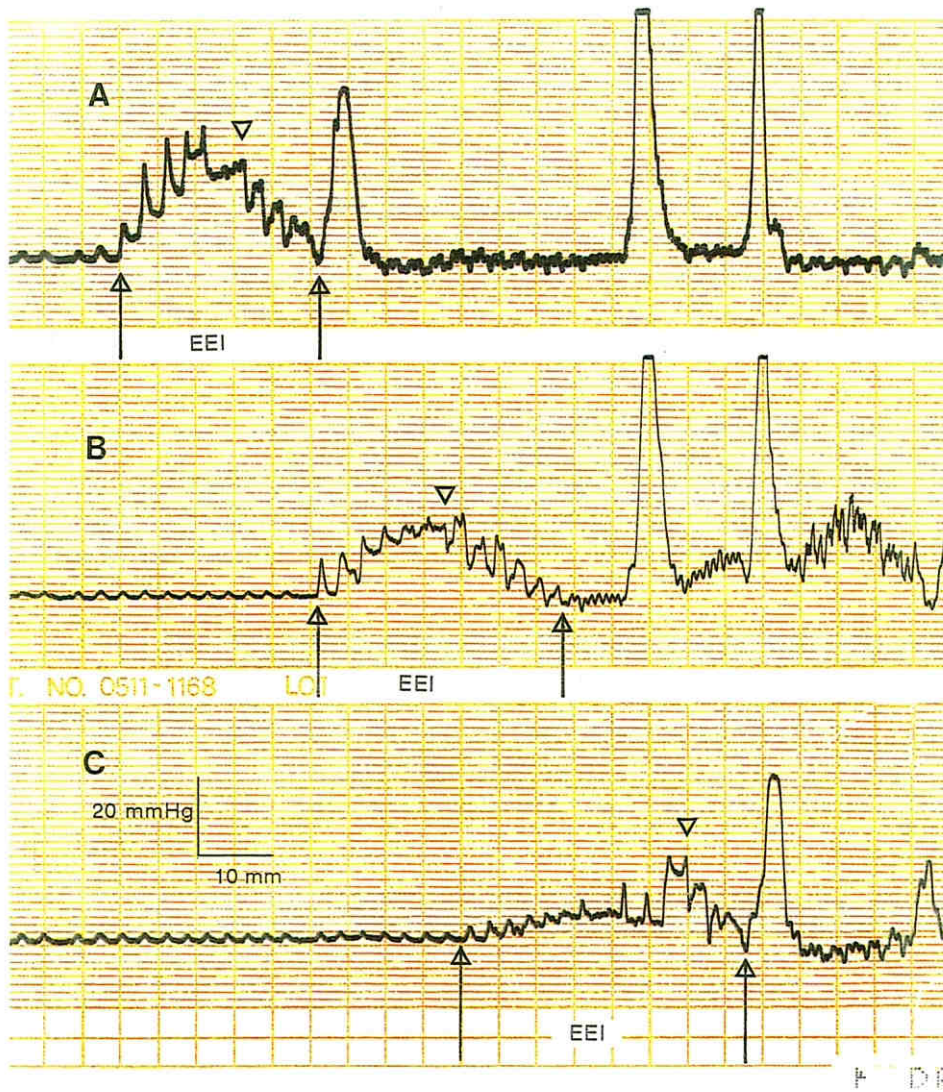


Figura 14. longitud real del esfínter esofágico inferior (EEI). Velocidad de retirada de 1 mm/seg. Con triángulos se señalan los límites de las partes abdominal y torácica del esfínter. El trayecto entre flechas indica la zona del EEI.

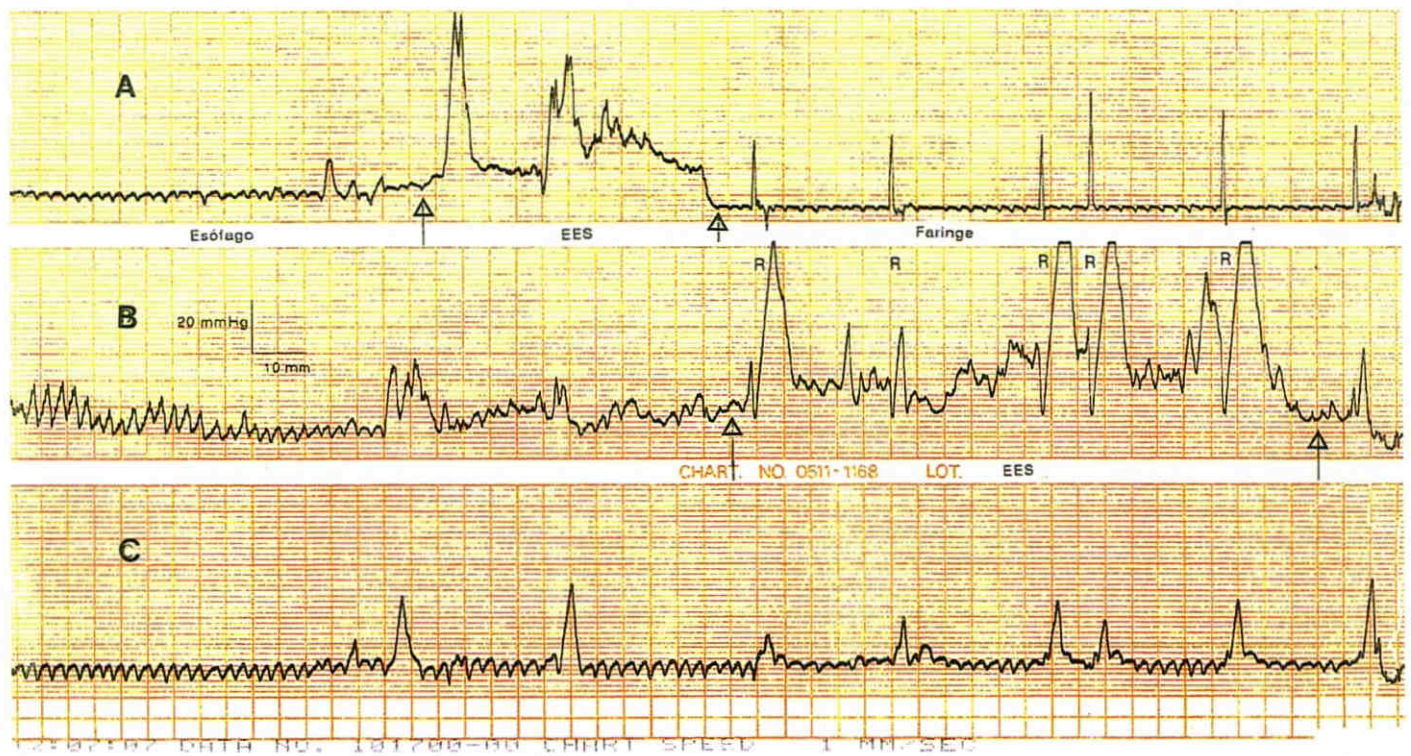


Figura 15. Función motora del esfínter esofágico superior (EES). Registro estacionario con el sensor A en faringe, B en EES y C en esófago proximal. Obsérvese que cada contracción faríngea se corresponde con una relajación del EES (R) y una onda peristáltica en el esófago proximal. El trayecto entre flechas indica la zona del EEI.

Método pHmétrico.

Se suspende la medicación gástrica 48 horas antes del estudio. Se coloca la sonda nasogástrica de antimonio a la altura prefijada por la manometría. El paciente durante las 24 horas que dura el estudio hace vida y alimentación normal, con un intervalo de 4 horas entre las comidas. Se anota el inicio y fin de las comidas y cualquier episodio de vómito, dolor, etc.

El estudio se analiza en dos períodos, menor de 120 minutos después de las comidas (período postprandial) y mayor de 120 minutos después de las comidas (período de ayuno). También permite hacer una valoración total.

Los parámetros fundamentales que se analizan son:

- número de reflujos,
- reflujos mayores de 5 minutos,
- reflujo mas largo,
- tiempo con pH menor de 4 en minutos y en porcentaje,
- tiempo con pH menor de 4 en supino dormido.

Consideramos como valor significativo de reflujo ácido el porcentaje de tiempo superior a 6 a un pH menor de 4.

Con el electrodo gástrico valoramos el tiempo total de alcalinización gástrica, el vaciamiento gástrico y el reflujo duodenogástrico.

Con el registro doble esofagogástrico podemos diagnosticar la presencia de reflujos alcalinos cuando el pH se eleva por encima de 7.5 en esófago, estando simultáneamente elevado en estómago.

Para la informatización y procesamiento de datos de nuestro estudio hemos utilizado el programa DBASE IV, y el programa RSIGMA para el análisis estadístico.

Método estadístico.

Hemos calculado en primer lugar una estadística básica de cada variable cuantitativa, determinando la media, desviación típica, población y valores mínimo y máximo de la muestra. Esta misma estadística básica la hemos realizado para cada uno de los grupos en que hemos dividido la población estudiada.

Para comparar variables numéricas dos a dos, hemos aplicado el test de Student comparando sus medias.

Hemos analizado la asociación entre variables cualitativas mediante el test de la Chi cuadrado, aplicándole la corrección de Yates para conseguir una mayor fiabilidad.

Para determinar la relación entre variables numéricas hemos efectuado un análisis de correlación lineal de Snedecor y obtenido la recta de regresión lineal cuando ha sido de interés. Asimismo hemos analizado mediante un análisis de regresión múltiple la capacidad predictiva de los parámetros antropométricos sobre la longitud esofágica y la determinación de la distancia al Punto de Inversión Respiratoria.

Para determinar los valores de la LAEEI que habitualmente nos encontraremos en los casos prequirúrgicos, hemos determinado el intervalo de confianza

de la media en nuestra serie, incluyendo a todos los pacientes y excluyendo un caso con valor superior a 2 veces la desviación típica.

Hemos analizado la capacidad diagnóstica y pronóstica del valor de la LAEEI determinando su sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivo y negativo.

Hemos expresado la edad en meses, el peso en kg, la talla en cm, la PEEI en mmHg y las longitudes determinadas por manometría en mm.

Todos los datos los presentamos con la media \pm la desviación típica, estableciendo un nivel de significación mínimo de $p < 0.05$.

RESULTADOS

La amplia dispersión de la población en lo que se refiere a las variables antropométricas nos ha obligado a dividirla por grupos de edad. Hemos analizado inicialmente la influencia de la edad sobre las variables manométricas para determinar si era necesario dividir de esta forma a la población al contrastar los valores manométricos entre los diferentes grupos evolutivos.

Parámetros manométricos. Estadística básica.

Hemos determinado la estadística básica, media, desviación típica y valores mínimo y máximo, de cada una de las variables manométricas estudiadas. Presentamos estos datos para el grupo total de pacientes y para cada uno de los grupos de edad, describiendo los obtenidos en cada uno

de los canales de la sonda (tabla IV).

Asimismo, recogemos la estadística básica de estos parámetros clasificando la población por grupos evolutivos (tabla V) y por grupos de edad según la evolución (tablas VI a VIII).

Diferencias de los parámetros manométricos en función de la edad en el grupo control.

Analizamos en el grupo de inicio las variaciones de cada uno de los parámetros manométricos en función de la edad. Recogemos los valores y la significación de sus diferencias en la tabla VI.

La LEEI presentó diferencias entre los dos grupos de edad que se objetivaron en los tres canales, con valores de $p < 0.01$ en dos de ellos. Sus valores fueron de 15.70 ± 4.66 , 16.13 ± 3.34 y 19.92 ± 6.12 mm en los diferentes canales del grupo A, y de 20.21 ± 6.51 , 20.93 ± 5.97 y 23.11 ± 5.74 mm en los del grupo B.

La PEEI no presentó diferencias significativas en ningún canal.

La LAEEI presentó diferencias, con $p < 0.1$ (casi significativas) en los canales proximal y medio, siendo sus valores 9.93 ± 3.91 y 9.59 ± 2.97 mm en el grupo A y 12.93 ± 6.07 y 11.60 ± 5.06 mm en el B, no siendo significativas en el distal.

La longitud esofágica (LE), presentó diferencias significativas, con $p < 0.001$, con valor de 144.18 ± 16.87 mm en el grupo A y 196.95 ± 34.22 mm en el B.

Diferencias de los parámetros manométricos en función de la edad en el grupo prequirúrgico.

Hemos analizado las diferencias de las variables manométricas entre el grupo A, de niños menores de 4 años, y el B, mayores de esta edad. Todo ello para los casos prequirúrgicos.

Recogemos los valores y la significación de sus diferencias en la tabla VII.

La LEEI sólo presentó diferencias con $p < 0.05$ en el canal rojo, siendo su valor de 15.32 ± 4.14 mm en el grupo de niños menores de 4 años y de 20.96 ± 3.55 mm en el de los mayores.

Ni PEEI, LAEEI o LE presentaron diferencias sinificativas al comparar sus medias.

Diferencias de los parámetros manométricos en función de la edad en el grupo postquirúrgico.

Asímismo hemos comparado las variables manométricas según los grupos de edad en los pacientes ya intervenidos (grupo postquirúrgico).

En este caso no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los parámetros analizados.

Recogemos estos resultados en la tabla VIII.

Estudio comparativo de los registros manométricos en los grupos control y prequirúrgico.

Una vez observadas y analizadas las diferencias que presentaban las variables manométricas en función de la edad de los pacientes, iniciamos la comparación de las variables manométricas en los diferentes grupos evolutivos. A la luz de lo anteriormente observado, estas nuevas comparaciones obligatoriamente debían ser realizadas atendiendo a los grupos de edad.

Grupo A (Menores de 4 años).

Ni la LEEI ni la PEEI fueron significativamente diferentes entre los grupos control y prequirúrgico.

La LAEEI, sin embargo, fue mucho menor en los pacientes prequirúrgicos (figuras 16 y 17), con valores medios de 2.18 ± 2.03 , 2.24 ± 2.28 y 2.78 ± 2.93 mm, que los casos control, con valores medios de 9.93 ± 3.91 , 9.59 ± 2.97 y 13.21 ± 5.74 mm, con $p < 0.001$ en los tres canales.

La LE no se pudo comparar por ser escaso el número de registros en los estudios prequirúrgicos.

Recogemos estos resultados en la tabla IX.

Grupo B (Mayores de 4 años).

La LEEI fue levemente mayor en el grupo control, no siendo significativas sus diferencias.

La PEEI fue menor en los pacientes prequirúrgicos en los tres canales, siendo significativa la diferencia tan sólo en el canal A, con $p < 0.05$.

La LAEEI fue en los tres canales significativamente menor en el grupo prequirúrgico que en el grupo control, con valores medios de 2.62 ± 4.16 mm versus 12.93 ± 6.07 mm en el canal A ($p < 0.01$), 2.67 ± 2.58 mm versus 11.60 ± 5.06 mm en el canal B ($p < 0.001$) y 2.33 ± 2.68 mm versus 14.51 ± 5.58 mm en el canal C ($p < 0.001$).

La LE, si bien presentó diferencias entre ambos grupos evolutivos, estas no fueron significativas.

Recogemos estos resultados en la tabla X.

Estudio comparativo de los registros manométricos en los grupos prequirúrgico y postquirúrgico.

También hemos comparado los valores de las variables manométricas entre los registros pre y postquirúrgicos, tanto para el grupo A como para el B.

Grupo A (Menores de 4 años).

La LEEI fue mayor en los casos postquirúrgicos que en los prequirúrgicos en los tres canales, pero sus diferencias sólo fueron estadísticamente significativas para los canales A y C, con $p < 0.05$ y < 0.01 respectivamente.

La PEEI, fue mayor en los casos postquirúrgicos en un canal, y en dos canales en los prequirúrgicos, si bien con diferencias no significativas.

La LAEEI si presentó diferencias significativas para los tres canales, siendo en todos los casos mayores en los postquirúrgicos, con valores de 21.60 ± 3.89 mm versus 2.18 ± 2.03 mm en el canal A, con $p < 0.001$, 23.73 ± 8.25 mm

versus 2.24 ± 2.28 mm en el canal B, con $p < 0.05$, y 25.87 ± 4.93 mm versus 2.78 ± 2.93 mm en el canal C, con $p < 0.001$.

La LE no pudo ser comparada por ser escaso el número de registros efectuados.

Todos estos datos quedan recogidos en la tabla XI.

Grupo B (Mayores de 4 años).

En los mayores de 4 años, la LEEI también fue mayor en los casos postquirúrgicos, pero con diferencia significativa tan solo en el canal A, con $p < 0.05$.

La PEEI fue mayor en los postquirúrgicos para los tres canales, pero en ninguno con diferencias significativas.

La LAEEI fue significativamente menor en los casos prequirúrgicos, con $p < 0.01$ en los canales A y B, y $p < 0.001$ en el canal C. Sus valores fueron respectivamente de 2.62 ± 4.16 mm versus 20.98 ± 10.02 mm, 2.67 ± 2.58 mm versus 15.81 ± 9.40 mm y 2.33 ± 2.68 mm versus 19.81 ± 8.72 mm.

La LE fue significativamente mayor en los postquirúrgicos, 224.5 ± 36.57 mm, que en los prequirúrgicos, 161.88 ± 14.63 mm, con $p < 0.05$.

Todos estos datos quedan recogidos en la tabla XII.

Longitud abdominal del EEI. Determinación de su valor medio e intervalo de confianza.

Una vez demostrada la significativa diferencia entre los valores de la LAEEI en los pacientes prequirúrgicos y en los casos control, hemos calculado su valor medio con el intervalo de confianza (para el 95%) en los

prequirúrgicos, que fue de 2.40 ± 3.10 (-3.79 , 8.59) en el canal A, de 2.45 ± 2.31 (-2.16 , 7.07) en el canal B y de 2.56 ± 2.66 (-2.76 , 7.88) en el canal C. Tras esto excluimos un paciente, el caso número 4, intervenido de atresia de esófago y con un valor para LAEEI que sobrepasaba en mas de 2 veces la desviación típica de la media. El valor medio así obtenido ha sido de 1.55 ± 1.66 (-1.76 , 4.87) para el canal A, de 1.95 ± 1.77 (-1.59 , 5.48) para el canal B, y de 2.84 ± 2.65 (-2.47 , 8.15) para el canal C, con un valor para $p < 0.05$.

Así pues, el máximo valor para la media de la LAEEI en pacientes prequirúrgicos sería de 4.87 para el canal A, 5.48 para el canal B y 8.15 para el canal C. Analizando nuestra muestra, observamos que ningún registro en el canal A, tres en el B y seis en el C, que correspondían a 7 pacientes del grupo control, presentaron valores de la LAEEI inferiores a estos en los respectivos canales.

Efectividad de la LAEEI como factor pronóstico en la evolución del RGE.

Para analizar la capacidad de predecir la evolución de los pacientes con RGE hemos determinado la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivo y negativo en cada uno de los canales. Hemos determinado mediante curvas ROC el punto de corte para la LAEEI que mejor nos permita diferenciar la evolución de cada caso, siendo este un valor de 4 mm. Los pacientes prequirúrgicos con LAEEI menor o igual a 4 mm fueron 8 en los canales A y B y 7 en

el C, y mayor de 4 mm, dos en el A y el B y tres en el C. Los casos control tenían una LAEEI menor o igual a 4 mm en sólo un caso en los tres canales, siendo los restantes 49 con longitud mayor de 4 mm. Recogemos las tablas de contingencia y los valores de la sensibilidad, especificidad y predictivos positivo y negativo en la tabla XIII.

Correlación entre las variables manométricas y antropométricas.

Hemos determinado las correlaciones estadísticas entre las variables manométricas y antropométricas, habiendo encontrado unos elevados coeficientes de correlación entre la longitud esofágica y la edad ($r=0.80$) o la talla ($r=0.79$). El peso, si bien se correlacionó significativamente con la LE, sus valores para r tan solo fueron de 0.70.

Punto de Inversión Respiratoria. Comparación de su determinación con manometría esofágica y con el método teórico habitual.

En otro orden de cosas, hemos analizado la obtención de la distancia al PIR con manometría y con otro método habitualmente utilizado, obteniendo los siguientes resultados.

El cálculo mediante manometría de la distancia al PIR nos aportó un valor medio de 28.54 ± 4.61 cm.

La distancia entre la nariz y el PIR es habitualmente

calculada de una forma teórica, sin la realización de manometría, utilizando una ecuación de regresión en la que se usa como variable independiente a la talla

$$\text{PIR} = 9.31 + [\text{Talla} \times 0.197]$$

Su determinación con este método en nuestra muestra nos aportaría un valor medio de 29.52 ± 4.83 cm.

Hemos comparado ambos valores mediante comparación de medias obteniendo diferencias altamente significativas, con $p < 0.001$.

Así mismo, hemos analizado su correlación con la talla en nuestra serie, obteniendo un valor para r de 0.95, y la siguiente ecuación de regresión

$$\text{PIR} = 10.68 + [\text{Talla} \times 0.18]$$

Hemos analizado también si la inclusión de otras variables antropométricas, con buenos índices de correlación con la distancia al PIR (edad $r=0.89$ y peso $r=0.90$) en un análisis de regresión múltiple mejoraba la capacidad predictiva sobre la distancia al PIR. Hemos obtenido valores para r similares a los obtenidos sólo con la talla, por lo que no consideramos de interés su inclusión, ya que además complicaría la ecuación de regresión.

Análisis de los índices de reflujo en los períodos postprandial y de ayunas obtenidos con pHmetría y grupo evolutivo.

La inclusión de cada uno de los casos en un grupo evolutivo fue determinada por el estudio de pHmetría, como

ya indicamos en el capítulo de método. Para ello nos basamos en los índices de reflujo (porcentaje de tiempo con $\text{pH} < 4$), tanto del período postprandial (primeros 120 minutos tras las comidas) como en el de ayuno (tiempo superior a estos 120 minutos hasta la siguiente comida). Se considera positivo un índice de reflujo mayor de 6, y de mas importancia el período de ayuno. En la tabla XIV presentamos la distribución de frecuencias de la población en función del índice de reflujo y de los grupos evolutivos analizados.

Análisis del índice de reflujo en el período supino dormido.

Analizamos el valor del Índice de Reflujo en el período supino dormido en los niños clasificados clínicamente como vomitadores y respiratorios. Los enfermos vomitadores presentaron mayor índice de reflujo supino dormido en el período postprandial, 6.42 ± 17.10 , que los respiratorios, 5.61 ± 13.92 , si bien sus diferencias no fueron significativas. Por el contrario, en el periodo de ayunas, los respiratorios fueron los que presentaron un mayor índice de reflujo, 4.13 ± 8.43 versus 3.34 ± 5.34 , no siendo tampoco estas diferencias estadísticamente significativas.

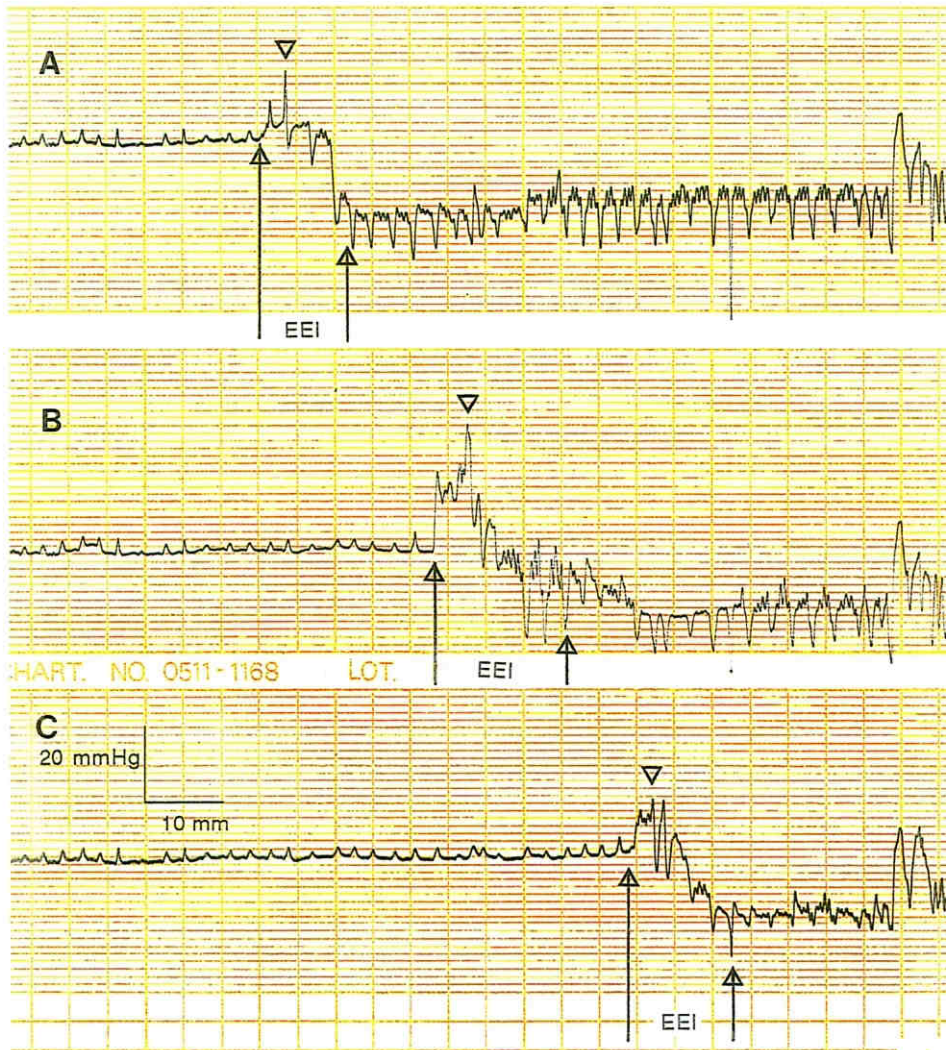


Figura 16. Longitud real del esfínter esofágico inferior. Velocidad de retirada 1 mm/seg. Con una flecha se marca el Punto de Inversión Respiratorio. En los tres sensores es mayor la parte torácica del esfínter que la abdominal. El trayecto entre flechas indica la zona del EEI.

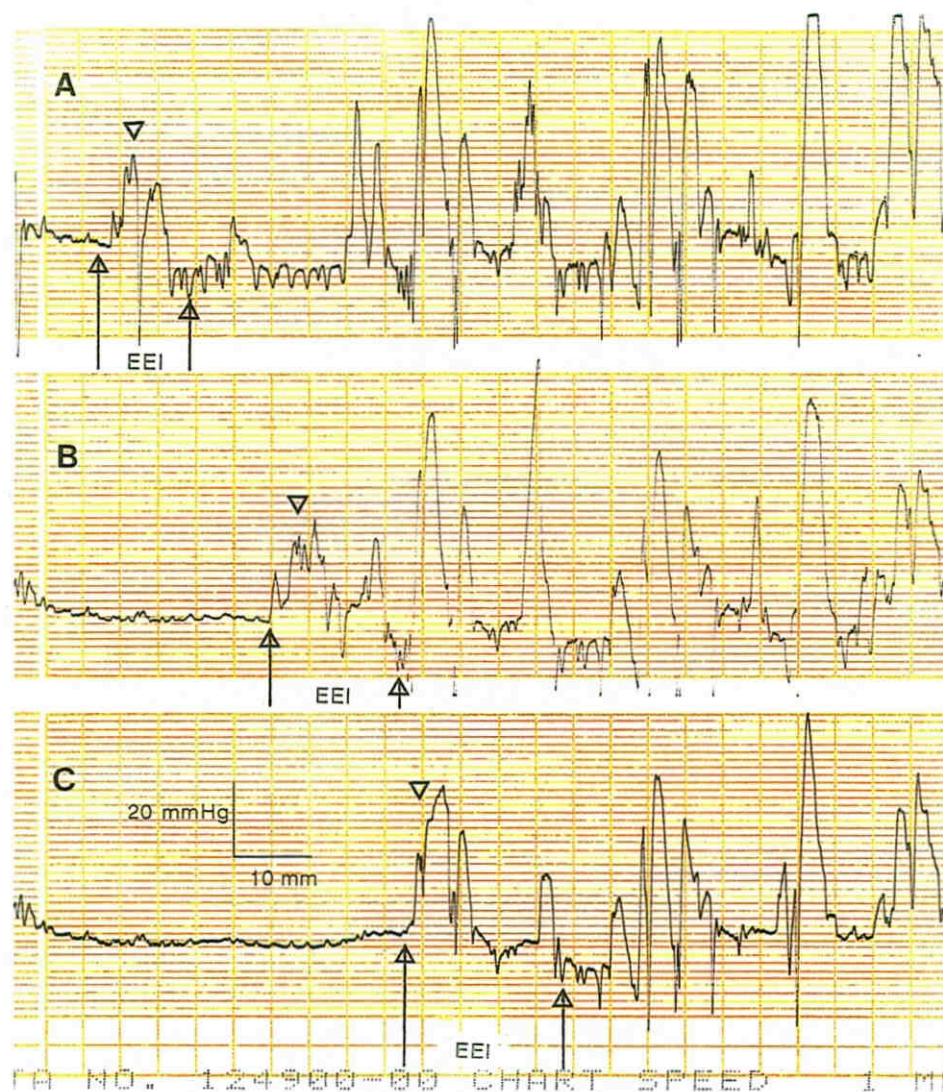


Figura 17. Longitud real del esfínter esofágico inferior (EEI). Velocidad de retirada 1 mm/seg. Con una flecha se señala el inicio de la parte torácica del esfínter. Notese que en los tres sensores es mayor que en la parte abdominal. En A la longitud es muy corta. El trayecto entre flechas indica la zona del EEI.

Tabla IV.
Parámetros manométricos. Estadística básica.

		Grupo A (Menores de 4 años)	Grupo B (Mayores de 4 años)	Total población
LEEI	A	16.01 ± 5.14	21.33 ± 6.77	18.30 ± 6.44
	B	16.62 ± 5.14	21.91 ± 6.01	18.93 ± 6.11
	C	19.13 ± 5.84	24.02 ± 5.85	21.26 ± 6.31
PEEI	A	20.72 ± 9.63	16.31 ± 7.68	18.82 ± 9.08
	B	23.38 ± 11.08	19.18 ± 8.80	21.56 ± 10.33
	C	14.49 ± 8.23	12.50 ± 5.88	13.64 ± 7.36
LAEEI	A	9.95 ± 6.05	13.16 ± 7.66	11.31 ± 6.93
	B	9.70 ± 5.78	11.85 ± 6.62	10.63 ± 6.22
	C	13.01 ± 7.15	14.53 ± 7.33	13.66 ± 7.24
LE	A	139.75 ± 19.38	194.30 ± 34.30	165.90 ± 38.75

LEEI: Longitud del Esfínter Esofágico Inferior. PEEI: Presión del Esfínter Esofágico Inferior. LAEEI: Longitud Abdominal del Esfínter Esofágico Inferior. LE: Longitud Esofágica. A: Canal proximal. B: Canal medial. C: Canal distal.

Tabla V.
Parámetros manométricos según grupos evolutivos.
Estadística básica.

		Grupo Control	Grupo Prequirúrgico	Grupo Postquirúrgico
LEEI	A	17.82 ± 5.99	16.13 ± 4.63	25.95 ± 7.13
	B	18.43 ± 5.32	19.64 ± 4.80	24.06 ± 7.93
	C	20.45 ± 6.09	18.14 ± 4.70	26.95 ± 6.60
PEEI	A	19.61 ± 8.30	13.91 ± 10.10	14.75 ± 6.58
	B	21.11 ± 8.94	19.15 ± 15.23	20.47 ± 9.91
	C	13.32 ± 6.00	12.61 ± 8.46	12.37 ± 7.20
LAEEI	A	11.34 ± 5.21	2.40 ± 3.10	21.20 ± 8.05
	B	10.55 ± 4.19	2.45 ± 2.31	18.45 ± 9.49
	C	13.84 ± 5.64	2.56 ± 2.66	21.83 ± 8.00
LE	A	174.56 ± 38.41	157.50 ± 16.01	193.29 ± 46.94

LEEI: Longitud del Esfínter Esofágico Inferior. PEEI: Presión del Esfínter Esofágico Inferior. LAEEI: Longitud Abdominal del Esfínter Esofágico Inferior. LE: Longitud Esofágica. A: Canal proximal. B: Canal medial. C: Canal distal.

Tabla VI.

Comparación de los parámetros manométricos en función de los grupos de edad. Registros Control.

		Grupo A (Menores de 4 años)	Grupo B (Mayores de 4 años)	p
LEEI	A	15.70 ± 4.66	20.21 ± 6.51	<0.01
	B	16.13 ± 3.34	20.93 ± 5.97	<0.01
	C	19.92 ± 6.12	23.11 ± 5.74	<0.1
PEEI	A	20.94 ± 8.68	18.10 ± 7.75	NS
	B	22.61 ± 9.54	19.49 ± 8.12	NS
	C	13.70 ± 6.02	12.92 ± 6.08	NS
LAEEI	A	9.93 ± 3.91	12.93 ± 6.07	<0.1
	B	9.59 ± 2.97	11.60 ± 5.06	<0.1
	C	13.21 ± 5.74	14.51 ± 5.58	NS
LE	A	144.18 ± 16.87	196.95 ± 34.22	<0.001

LEEI: Longitud del Esfínter Esofágico Inferior. PEEI: Presión del Esfínter Esofágico Inferior. LAEEI: Longitud Abdominal del Esfínter Esofágico Inferior. LE: Longitud Esofágica. A: Canal proximal. B: Canal medial. C: Canal distal.

Tabla VII.
Comparación de los parámetros manométricos en función
de los grupos de edad. Registros Prequirúrgicos.

		Grupo A (Menores de 4 años)	Grupo B (Mayores de 4 años)	p
LEEI	A	15.18 ± 5.04	17.08 ± 4.53	NS
	B	20.05 ± 5.97	19.23 ± 3.97	NS
	C	15.32 ± 4.14	20.96 ± 3.55	<0.05
PEEI	A	18.34 ± 12.39	9.47 ± 4.89	NS
	B	22.67 ± 18.66	15.04 ± 10.04	NS
	C	14.41 ± 10.35	9.73 ± 3.21	NS
LAEEI	A	2.18 ± 2.03	2.62 ± 4.16	NS
	B	2.24 ± 2.28	2.67 ± 2.58	NS
	C	2.78 ± 2.93	2.33 ± 2.68	NS

LEEI: Longitud del Esfínter Esofágico Inferior. PEEI: Presión del Esfínter Esofágico Inferior. LAEEI: Longitud Abdominal del Esfínter Esofágico Inferior.
A: Canal proximal. B: Canal medial. C: Canal distal.

Tabla VIII.
Comparación de los parámetros manométricos en función
de los grupos de edad. Registros Postquirúrgicos.

		Grupo A (Menores de 4 años)	Grupo B (Mayores de 4 años)	p
LEEI	A	24.27 ± 5.09	26.70 ± 8.02	NS
	B	26.79 ± 7.02	22.84 ± 8.40	NS
	C	28.10 ± 3.17	26.43 ± 7.79	NS
PEEI	A	19.04 ± 6.24	12.85 ± 6.08	NS
	B	18.87 ± 6.85	21.18 ± 11.30	NS
	C	9.96 ± 1.92	13.44 ± 8.49	NS
LAEEI	A	21.60 ± 3.89	20.98 ± 10.02	NS
	B	23.73 ± 8.25	15.81 ± 9.40	NS
	C	25.87 ± 4.93	19.81 ± 8.72	NS

LEEI: Longitud del Esfínter Esofágico Inferior. PEEI: Presión del Esfínter Esofágico Inferior. LAEEI: Longitud Abdominal del Esfínter Esofágico Inferior.
A: Canal proximal. B: Canal medial. C: Canal distal.

Tabla IX.
Análisis comparativo de los parámetros manométricos en los registros
de Inicio y Prequirúrgicos. Pacientes menores de 4 años.

		Grupo Inicio	Grupo Prequirúrgico	p
LEEI	A	15.11 ± 4.71	15.18 ± 5.04	NS
	B	15.57 ± 3.86	20.05 ± 5.97	<0.05
	C	19.17 ± 5.55	15.32 ± 4.14	NS
PEEI	A	20.80 ± 9.10	18.34 ± 12.39	NS
	B	22.83 ± 10.46	22.67 ± 18.66	NS
	C	13.05 ± 6.53	14.41 ± 10.35	NS
LAEEI	A	9.71 ± 4.88	2.18 ± 2.03	<0.001
	B	9.23 ± 3.77	2.24 ± 2.28	<0.001
	C	13.12 ± 5.88	2.78 ± 2.93	<0.001

LEEI: Longitud del Esfínter Esofágico Inferior. PEEI: Presión del Esfínter Esofágico Inferior. LAEEI: Longitud Abdominal del Esfínter Esofágico Inferior.
A: Canal proximal. B: Canal medial. C: Canal distal.

Tabla X.
Análisis comparativo de los parámetros manométricos en los registros Control y Prequirúrgicos. Pacientes mayores de 4 años.

		Grupo Control	Grupo Prequirúrgico	p
LEEI	A	20.21 ± 6.51	17.08 ± 4.53	NS
	B	20.93 ± 5.97	19.23 ± 3.97	NS
	C	23.11 ± 5.74	20.96 ± 3.55	NS
PEEI	A	18.10 ± 7.75	9.47 ± 4.89	<0.05
	B	19.49 ± 8.12	15.04 ± 10.04	NS
	C	12.92 ± 6.08	9.73 ± 3.21	NS
LAEEI	A	12.93 ± 6.07	2.62 ± 4.16	<0.01
	B	11.60 ± 5.06	2.67 ± 2.58	<0.001
	C	14.51 ± 5.58	2.33 ± 2.68	<0.001

LEEI: Longitud del Esfínter Esofágico Inferior. PEEI: Presión del Esfínter Esofágico Inferior. LAEEI: Longitud Abdominal del Esfínter Esofágico Inferior. A: Canal proximal. B: Canal medial. C: Canal distal.

Tabla XI.
Análisis comparativo de los parámetros manométricos en los registros Prequirúrgicos y Postquirúrgicos. Pacientes menores de 4 años.

		Grupo Prequirúrgico	Grupo Postquirúrgico	p
LEEI	A	15.18 ± 5.04	24.27 ± 5.09	<0.05
	B	20.05 ± 5.97	26.79 ± 7.02	NS
	C	15.32 ± 4.14	28.10 ± 3.17	<0.01
PEEI	A	18.34 ± 12.39	19.04 ± 6.24	NS
	B	22.67 ± 18.66	18.87 ± 6.85	NS
	C	14.41 ± 10.35	9.96 ± 1.92	NS
LAEEI	A	2.18 ± 2.03	21.60 ± 3.89	<0.001
	B	2.24 ± 2.28	23.73 ± 8.25	<0.05
	C	2.78 ± 2.93	25.87 ± 4.93	<0.001

LEEI: Longitud del Esfínter Esofágico Inferior. PEEI: Presión del Esfínter Esofágico Inferior. LAEEI: Longitud Abdominal del Esfínter Esofágico Inferior.
A: Canal proximal. B: Canal medial. C: Canal distal.

Tabla XII.

Análisis comparativo de los parámetros manométricos en los registros Prequirúrgicos y Postquirúrgicos. Pacientes mayores de 4 años.

		Grupo Prequirúrgico	Grupo Postquirúrgico	p
LEEI	A	17.08 ± 4.53	26.70 ± 8.02	<0.05
	B	19.23 ± 3.97	22.84 ± 8.40	NS
	C	20.96 ± 3.55	26.43 ± 7.79	NS
PEEI	A	9.47 ± 4.89	12.85 ± 6.08	NS
	B	15.04 ± 10.04	21.18 ± 11.30	NS
	C	9.73 ± 3.21	13.44 ± 8.49	NS
LAEEI	A	2.62 ± 4.16	20.98 ± 10.02	<0.01
	B	2.67 ± 2.58	15.81 ± 9.40	<0.01
	C	2.33 ± 2.68	19.81 ± 8.72	<0.001

LEEI: Longitud del Esfínter Esofágico Inferior. PEEI: Presión del Esfínter Esofágico Inferior. LAEEI: Longitud Abdominal del Esfínter Esofágico Inferior.
A: Canal proximal. B: Canal medial. C: Canal distal.

Tabla XIII.
Efectividad de la LAEEI como factor pronóstico
en la evolución del RGE.

Canales A y B	Registros Prequirúrgicos	Registros Control	
LAEEI < 4 mm	8	1	S: 80%
			E: 98%
LAEEI > 4 mm	2	49	VPP: 89%
			VPN: 96%
Canal C			
LAEEI < 4 mm	7	1	S: 70%
			E: 98%
LAEEI > 4 mm	3	49	VPP: 87.5%
			VPN: 94%

S: Sensibilidad. E: Especificidad. VPP: Valor Predictivo Positivo. VPN: Valor Predictivo Negativo.

Tabla XIV.
Distribución de la población en función del Índice de Reflujo
y del grupo evolutivo.

Índice de Reflujo		Grupo Inicio	Grupo Prequirúrgico	Grupo Postquirúrgico
Positivo (>6)	Período postprandial	26	2	2
	Período de ayunas	5	3	0
	Ambos períodos	13	9	0
Negativo (<6)		50 (casos control)	1	11

DISCUSSION

La manometría esofágica, como método de rutina en el diagnóstico y valoración del RGE, se emplea hoy en contados centros hospitalarios. Requiere un aparataje costoso y un personal técnico entrenado y dedicado exclusivamente a ella. Pero aunque esto sea importante, el motivo que ha ocasionado que cada vez se realicen menos estudios manométricos, es la falta de un parámetro que nos permita cuantificar, valorar y mucho menos predecir que va a ocurrir con el RGE del paciente que estamos estudiando (figura 18).

En un principio fue la presión del esfínter esofágico inferior el principal parámetro sobre el que se centraron todos los esfuerzos de la investigación. Se consideraba que

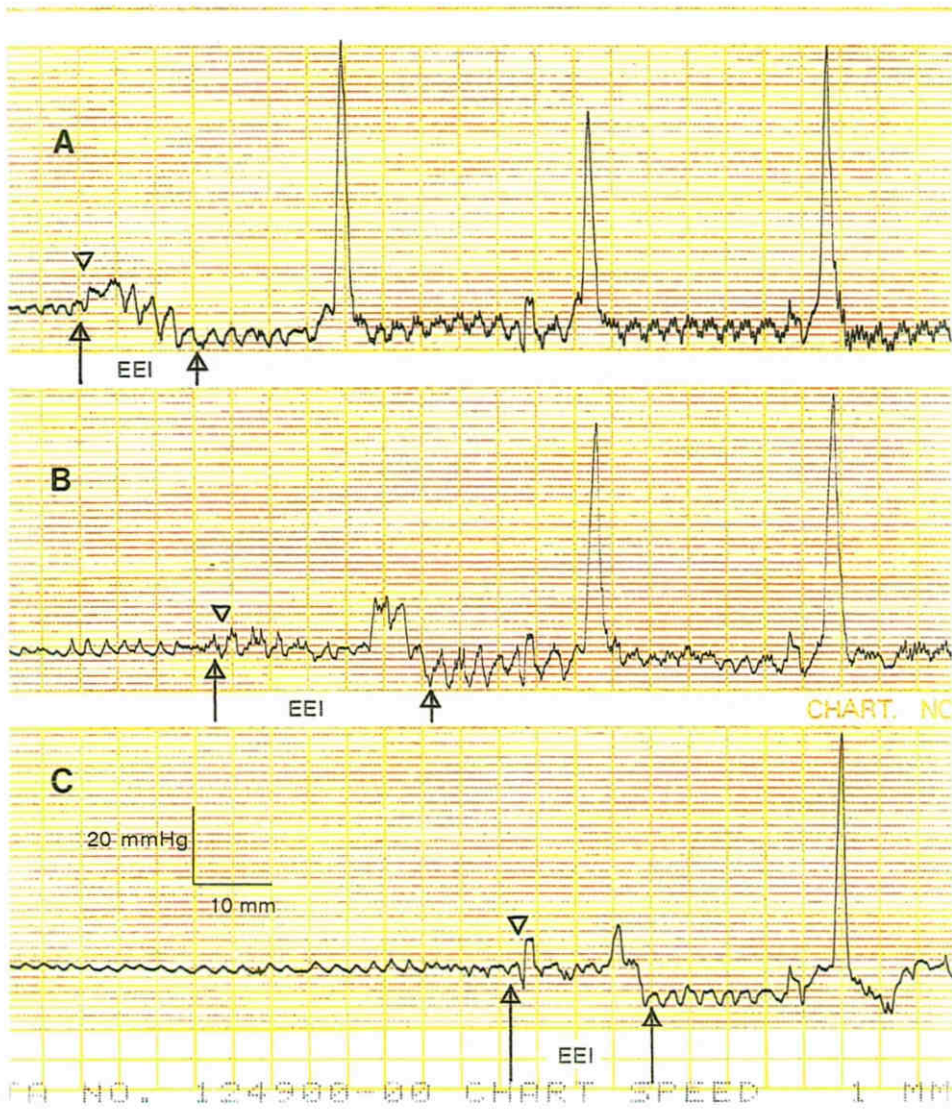


Figura 18. Longitud real del esfínter esofágico inferior (EEI). Velocidad de retirada 1 mm/seg. En los tres sensores toda la longitud del esfínter es intratorácica. La presión es muy baja en los tres. El trayecto entre flechas indica el EEI.

el RGE se producía por un fallo mecánico de la barrera antirreflujo que se traducía en una baja presión mantenida del EEI (175,225-227). Esta hipótesis no se confirmó en todos los estudios realizados por aquella fecha (178) y el valor de este parámetro para medir el RGE, elegir un tratamiento y predecir el resultado del mismo fue perdiendo poco a poco interés hasta desaparecer.

El estudio de la longitud del esfínter esofágico inferior tampoco aportó nada decisivo. Su medición con retirada estacionaria centímetro a centímetro es difícil. En nuestra unidad, con este método y siempre realizado por la misma persona, hemos practicado cientos de registros, y los resultados obtenidos en la medición de la longitud del EEI, independientemente de la edad, ha sido en la mayoría de los pacientes de 20 mm. Esto es para nosotros una prueba evidente de la inexactitud de este procedimiento para medir el esfínter. Si la longitud total del esfínter es imposible de cuantificar, mucho mas lo es diferenciar y medir que parte del EEI es intraabdominal y cual intratorácica.

De todas formas seguimos utilizando la manometría esofágica de forma rutinaria en nuestra unidad como estudio previo a la pHmetría. Con ella medimos exactamente la distancia desde la nariz hasta el EEI, la longitud del esófago y la distancia al EES, lo que nos permite situar el electrodo de pH a la altura que deseemos respecto al EEI. Por otro lado, aunque no le hemos concedido demasiado valor, conocer la PEEI tiene cierto interés, y analizar la

función motora del esófago nos permite elegir de forma racional el tratamiento médico del paciente. No obstante, para nosotros, el objetivo fundamental de la manometría es situar el electrodo de pH, siendo todo lo demás accesorio y sujeto a discusión.

En la mayoría de los centros no se realizan registros manométricos y la colocación del electrodo de pH se hace mediante control radiológico (228,229), aplicando la ecuación matemática referida en el capítulo de resultados en la que la variable independiente es la talla del paciente (230) o retirando el electrodo una longitud determinada a partir del momento en el que se alcaliniza el pH.

Nosotros hemos analizado la situación en la que habríamos tenido que colocar el electrodo con la aplicación de esta fórmula matemática y la hemos comparado con la localización mas adecuada determinada por manometría. El valor obtenido con la aplicación de la fórmula ha sido de 29.52 ± 4.83 cm, significativamente diferente del obtenido con manometría, 28.54 ± 4.61 cm, con $p < 0.001$. La diferencia media entre ambos valores es de aproximadamente 1 cm, cifra de importancia dadas las pequeñas longitudes con las que trabajamos. Por ello consideramos, y en ello coincidimos con otros autores (180,231,232), que la colocación del electrodo de pH mediante manometría es la forma mas exacta y segura.

También hemos analizado para nuestra serie la

asociación entre las variables edad, peso y talla con la distancia al PIR, obteniendo para ellas buenas correlaciones (talla $r=0.95$, peso $r=0.90$ y edad $r=0.89$). Con un análisis multivariable hemos analizado su capacidad predictiva respecto al PIR, y observado que la inclusión de todas ellas no mejoraba la capacidad predictiva que obteníamos con sólo la talla y complicaba la ecuación, por lo que no consideramos de interés para este objetivo incluir el peso y la edad en la ecuación de regresión, que para nuestra serie fue la siguiente

$$\text{PIR} = 10.68 + [0.18 \times \text{talla}]$$

Conscientes de que mas que la longitud total del EEI era la parte intraabdominal del mismo la que podría tener un valor pronóstico, nos empeñamos y finalmente conseguimos diseñar un aparato que nos permitiera retirar la sonda a una velocidad estable, precisa y uniforme (Figura 10).

Los registros se realizan en condiciones fisiológicas, sin sedación. Si bien pudiera parecer que en la edad pediátrica son difíciles de conseguir unas buenas condiciones de reposo, esto no es así, fundamentalmente porque la parte mas molesta del estudio es la introducción de la sonda, mientras que cuando los sensores están en el estómago el niño tolera muy bien el estudio. De todas formas, estas condiciones de reposo no se pueden mantener mucho tiempo. Como la longitud a medir es del orden de 15 a 25 mm, cualquier movimiento de la cabeza del paciente modifica el resultado. Para evitar errores es importante

tirar de la sonda lo mas cerca posible de la nariz (Figura 11) y que el tiempo de retirada no sea muy lento, para así minimizar el riesgo de que el paciente realice algún movimiento con la cabeza.

Por estos motivos diseñamos un aparato que nos permitiera acercarlo a la nariz del paciente y elegimos una velocidad de retirada de 1 mm/seg. Esto nos permite en un minuto sacar del esfínter los tres sensores de presión que están separados el primero del último 60 mm y, además, al elegir esta misma velocidad en el inscriptor nos facilita la medida, ya que en el papel milimetrado la longitud del registro equivale a la longitud real de lo que estamos midiendo, pues 1 mm equivale a 1 seg. Este método de retirada no ha sustituido al método tradicional, sino que lo ha complementado. Realizamos tres o mas retiradas a velocidad constante de los tres sensores por el EEI y el resto del estudio lo hacemos estacionario según el método habitual. Lo hemos realizado en la mayoría de los pacientes sin mayores dificultades y sin ninguna complicacion, por lo que lo consideramos un método útil para la medición de la longitud del EEI.

En los registros realizados con esta técnica hemos comprobado que la longitud no es la misma con los tres sensores (figura 14), lo que es lógico si tenemos en cuenta que estamos ante una doble envoltura muscular, lisa por dentro (EEI) y estriada por fuera (diafragma crural), y que esta última no es circular sino en forma de pinza sobre el

esófago, de tal forma que las medidas de un sensor anterior pueden diferir del sensor que resbale por la parte posterior del hiato (figura 19).

En el análisis que hemos efectuado comparando en los dos grupos de edad las longitudes obtenidas en los registros, observamos la presencia de mayores longitudes, tanto para el esfínter como para su parte intraabdominal y para el esófago, en los pacientes de mas edad. De ello deducimos por una parte, la necesidad de analizar los registros dividiendo a la población por grupos etarios; y por otra, que esta forma de medición es mas fina que la tradicional estacionaria, con la que la LEEI, independientemente de la edad, siempre era de 20 mm. Apoyando esta argumentación sobre la fiabilidad del método en la medición de longitudes, aportamos nuestros resultados del análisis de correlaciones entre la longitud esofágica y las variables antropométricas. Hemos obtenido buenos valores para r al correlacionar la edad o la talla con la LE y algo menores para el peso (0.80, 0.79 y 0.70 respectivamente).

Al analizar las diferencias de los registros prequirúrgicos y controles, en ambos grupos de edad, observamos que ni para LEEI ni para PEEI estas diferencias eran significativas. Así pues, ambas variables no parecen ser, al menos en nuestra serie, definitorias de una mala evolución en los enfermos con RGE, en lo que coincidimos con la mayoría de los trabajos publicados, y contrariamente

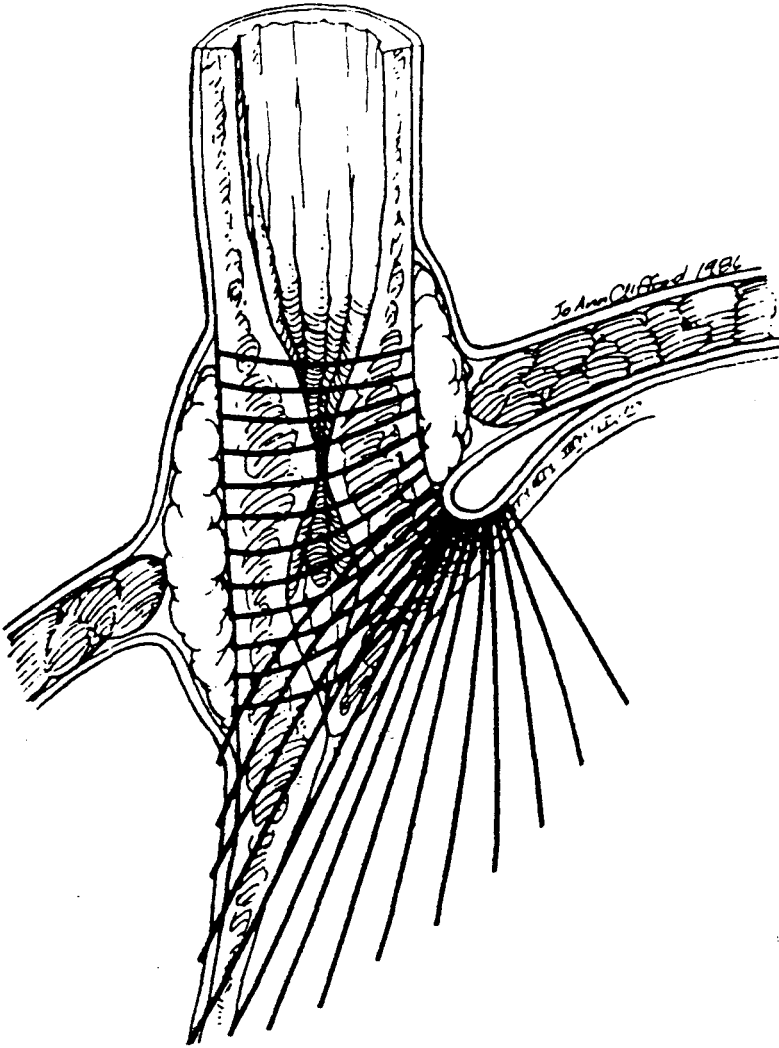


Figura 19. Detalle de la anatomía de la unión gastroesofágica. Obsérvese la doble envoltura muscular lisa esofágica y estriada diafragmática, y su disposición asimétrica en el eje vertical.

a lo argumentado por algunos otros autores (233).

Ahora bien, lo que si varía, y es objeto primordial de este trabajo, es la longitud intraabdominal del esfínter. En la parte abdominal del esfínter la inspiración, desde el punto de vista manométrico, representa un pico positivo y en la parte torácica un pico negativo. Es fácil medir como parte abdominal del esfínter la longitud desde la elevación de presión hasta el primer pico negativo, y así lo hemos hecho. Esto tiene un margen de error. Este margen es la distancia comprendida entre el último pico positivo y el primer pico negativo (figura 14). Esta distancia es pequeña y como además realizamos tres o mas retiradas de sonda, tomando el valor medio de todas las realizadas en cada canal, este error lo minimizamos. Se podría hacer una retirada mas lenta para acortar este intervalo, ya que cuanto mas lentamente retiremos la sonda, como la frecuencia de las inspiraciones varía poco, el intervalo de error es mas pequeño. Pero todo lo que sea prolongar este momento añade dificultades a la realización del registro, ya que cualquier movimiento de la cabeza del paciente lo invalida.

Llegados a este punto, la pregunta lógica sería ¿porqué tanto interés en medir el esfínter esofágico, bien sea su longitud total o la longitud intraabdominal del mismo, si durante los últimos años todas o casi todas las publicaciones sobre la enfermedad por reflujo han puesto de manifiesto que la mayoría de los episodios de reflujo

se deben a relajaciones espontáneas del esfínter? (82,83,202-204,234-237). ¿Qué interés puede tener cuantificar la longitud del esfínter?.

Es lógico que tengamos una argumentación seria para apoyar nuestra hipótesis de trabajo y el primer argumento que queremos exponer es la base del tratamiento quirúrgico que aplicamos cuando en la enfermedad por reflujo fracasa el tratamiento médico. Todas las técnicas quirúrgicas tienen un común denominador, introducir el EEI dentro del abdomen, y los resultados de las técnicas quirúrgicas en la edad pediátrica son excelentes (238-242) (figura 20). Si no tuviera una misión importante la situación del esfínter en el abdomen está claro que los resultados de las distintas técnicas quirúrgicas hubieran estado sujetos a discusión y este tratamiento en entredicho.

No sólo las bases anatómicas y fisiológicas de la región cardiohiatal nos permiten centrar todo nuestro interés en el esfínter intraabdominal, sino también el mecanismo desencadenante de las relajaciones espontáneas del EEI.

La barrera antirreflujo funciona con dos esfínteres. Uno liso, el EEI, con una contracción tónica mantenida (13,104) influenciado por factores neurógenos (66,109,127), hormonales (189,243,244) y miogénicos (69). Y otro estriado por fuera que lo pinza, el diafragma crural, cuya contracción precoz es fundamental para mantener una presión en la unión esofagogástrica mayor que la diferencia de

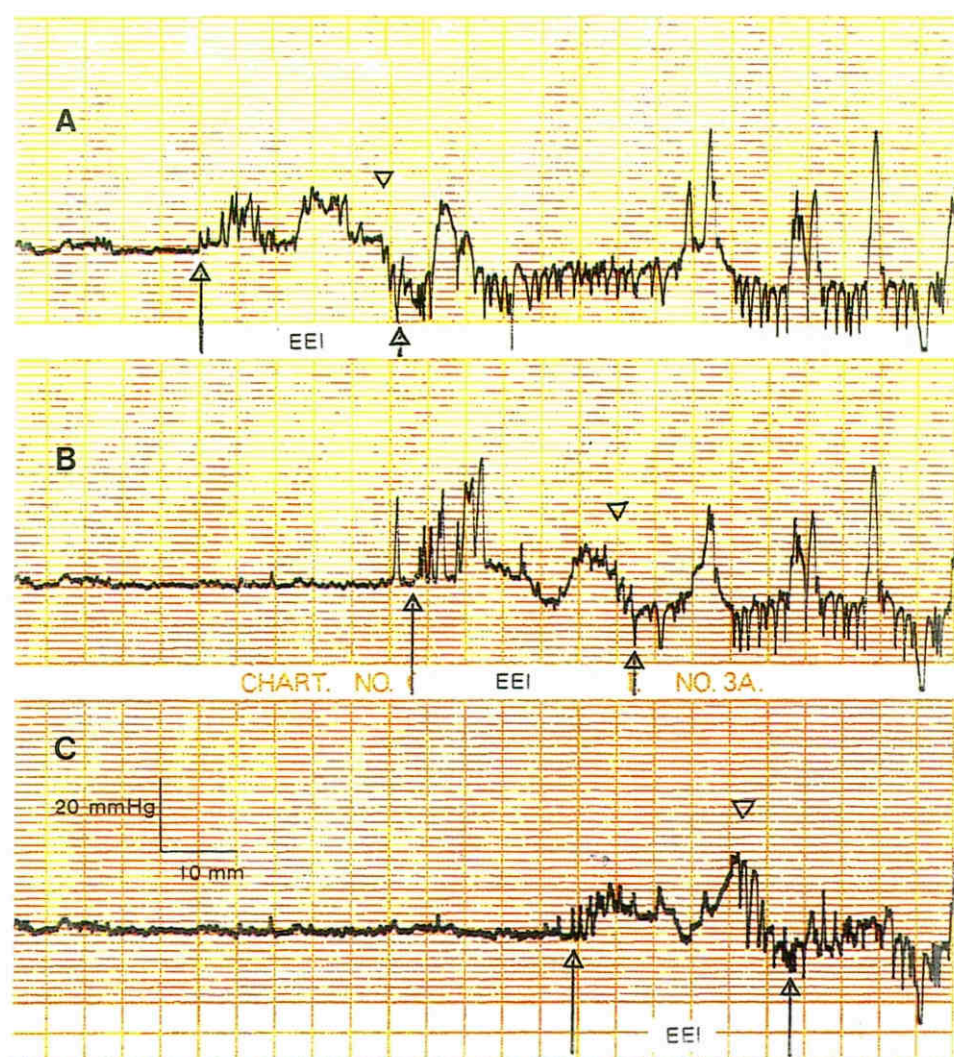


Figura 20. Antirreflujo en paciente con hernia diafragmática congénita al que se le practicó cierre del defecto a las pocas horas de vida. Notese en los tres sensores una mínima parte del esfínter esofágico inferior (EEI) intratorácico. El trayecto entre flechas indica el EEI.

presión entre estómago y esófago en el momento de la inspiración (24,57,189,245).

El ligamento frenoesofágico mantiene esta doble envoltura muscular en posición; si se altera está claro que se alterará la barrera antirreflujo. Por lo tanto, si todo el EEI o una parte importante está en ambiente negativo, o dicho de otra forma, si la parte abdominal es muy corta o no existe, estamos hablando de una hernia de hiato, alteración muy importante en la que los tratamientos médicos, excepto el postural, poco pueden hacer para volver el EEI a su posición intraabdominal (246).

El ascenso del EEI dentro del tórax tira lógicamente del estómago, con lo que se pierde la angulación del fundus sobre el esófago (ángulo de His). El esófago desemboca entonces con un ángulo de 180° en el estómago, con lo que se convierte en una anastomosis perfecta para el paso del contenido gástrico, a mayor presión, dentro del esófago, bajo presión negativa.

El RGE es un acontecimiento fisiológico durante las primeras semanas de vida, precisamente en el momento en el que la longitud abdominal del EEI es mas corta (247).

Con los registros estacionarios conocíamos muy bien la relajación del EEI desencadenada por la acción de tragar: una onda de relajación corta (5-10 seg) que precede a la onda peristáltica esofágica y que, si la relajación es completa, baja la presión por debajo de 2 mmHg (figura 13). El reflujo, si acaso se produce en ese momento, no plantea ningún problema, ya que, en primer lugar, al ser

la relajación tan corta no produce paso de una gran cantidad de líquido y, en segundo lugar, la onda peristáltica esofágica que viene progresando lo devuelve al estómago (248).

En ocasiones se registraban ondas de relajación inexplicables, ya que no tenían relación alguna con la acción de tragar. Pero es con los registros ambulatorios combinados de pH y presión durante 24 h cuando la importancia de estas ondas de relajación espontáneas cobra tal importancia que llega a poner en entredicho todas las bases mecánicas de la enfermedad por reflujo. Estas ondas no tenían ninguna relación con la acción de tragar, en ocasiones se registraban después de una onda de relajación normal, y otras veces parecían desencadenadas por ondas terciarias originadas en el esófago distal. El 30% de estas ondas espontáneas dan lugar en pacientes asintomáticos a un RGE y en los pacientes sintomáticos este porcentaje se eleva al 65% (83,204,215). Estas relajaciones si que podían dar lugar a alteraciones de la mucosa esofágica: por un lado eran relajaciones mas prolongadas (5-30 seg) y, mas importante aún, no venía por arriba ninguna onda peristáltica capaz de limpiar el esófago.

No sería pues un fallo mecánico del esfínter, sino un fallo del control del mismo. Ahora bien, algunos datos sobre la causa desencadenante de estas ondas nos han permitido volver a retomar el papel primordial del esfínter intraabdominal. Sabemos que el desencadenante de estas ondas de relajación espontánea es la distensión gástrica

(20,214,215,221,249), via vagovagal (217,218,250), núcleo solitario y núcleo dorsal del vago, y que en condiciones normales nunca se producen durante el sueño (82) o en supino (221,222).

¿Qué ocasiona el control deficitario?. Pensamos que las alteraciones anatómicas (hernia de hiato) tienen mucho que ver con estas relajaciones espontáneas. El deslizamiento intratorácico del EEI hace que la pinza crural se aplique sobre el estómago, alterando los receptores gástricos a la distensión y, por lo tanto, desencadenando estas relajaciones espontáneas (233,251). Así, el diafragma crural y la parte abdominal del EEI darían lugar a una disfunción del EEI no sólo en condiciones basales, sino también, y mas importante, cuando el esfínter se somete a una sobrecarga en el que la sumación del efecto crural es decisiva.

Por un lado se pierde la función de pinza del diafragma crural sobre la parte abdominal del EEI, con lo que la contracción diafragmática no sólo no cierra el EEI aumentando la presión de la barrera antirreflujo, sino que lo que hace es ejercer esta fuerza sobre el estómago aumentando la presión intragástrica favorecedora del RGE. Todo el EEI queda en ambiente negativo, con lo que tiende a abrirse y no a cerrarse como cuando es intraabdominal, comprimido y cerrado por la presión positiva (figura 21).

Se pierde el ángulo de His, con lo que el contenido gástrico se vacía directamente en esófago y no contra la

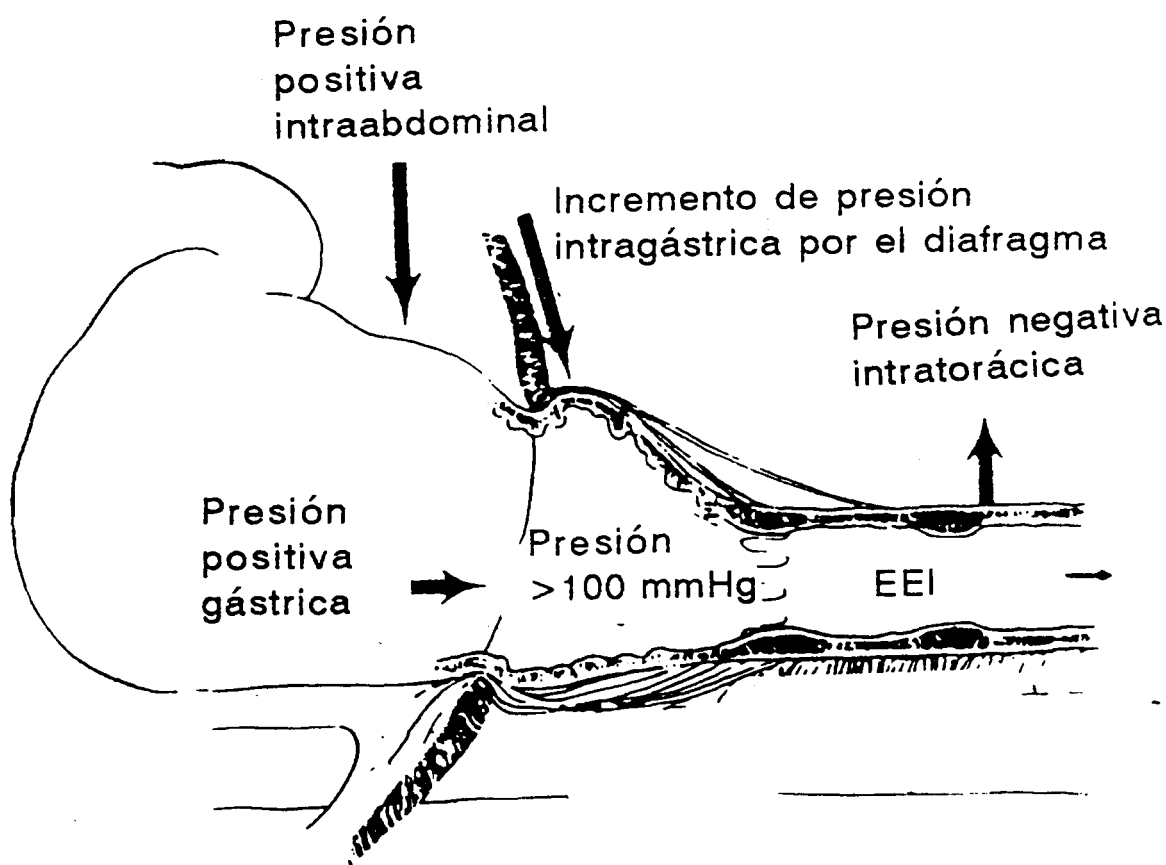


Figura 21. El deslizamiento del esfínter hacia el tórax hace que la pinza crural se aplique sobre el estómago aumentando la presión intragástrica favorecedora del reflujo gastroesofágico. El esfínter esofágico inferior (EEI) queda en ambiente de presión negativa intratorácica.

pared del mismo, como cuando la desembocadura es oblicua.

La pinza crural se hace sobre el estómago, con lo que por un lado aumenta la presión intragástrica contra el EEI y por otro se alteran los mecanorreceptores que desencadenan las relajaciones espontáneas del esfínter.

Tenemos ahora, después de la exposición de todos estos hechos, la interrelación de las dos principales teorías patogénicas de la enfermedad por reflujo. Por un lado, unas condiciones anatómicas que por si mismas favorecen el reflujo, y, por otro, la posibilidad de que la alteración del juego de presiones en este área sea el desencadenante de las ondas de relajación conocidas inicialmente como espontáneas.

Quedan cosas aún que nos obligan a seguir investigando en este terreno. Desconocemos porqué no todas las hernias de hiato dan lugar a enfermedad por reflujo (42,191,192), si bien se ha propuesto un importante papel a la membrana frenoesofágica, que en la hernia de hiato se desplazaría hacia el tórax permitiendo la transmisión de la presión intraabdominal al EEI evitando el RGE (figura 22). No obstante, no es menos cierto que el 94% de los pacientes con hernia de hiato tienen esofagitis (190,252,253). Y por qué no en todos los pacientes con enfermedad por reflujo se demuestra la presencia de una hernia de hiato. En esta segunda hipótesis quizás podamos afinar mucho mas a partir de este momento. Ya dijimos que a partir de la pHmetría ambulatoria se había dejado de realizar en muchos centros

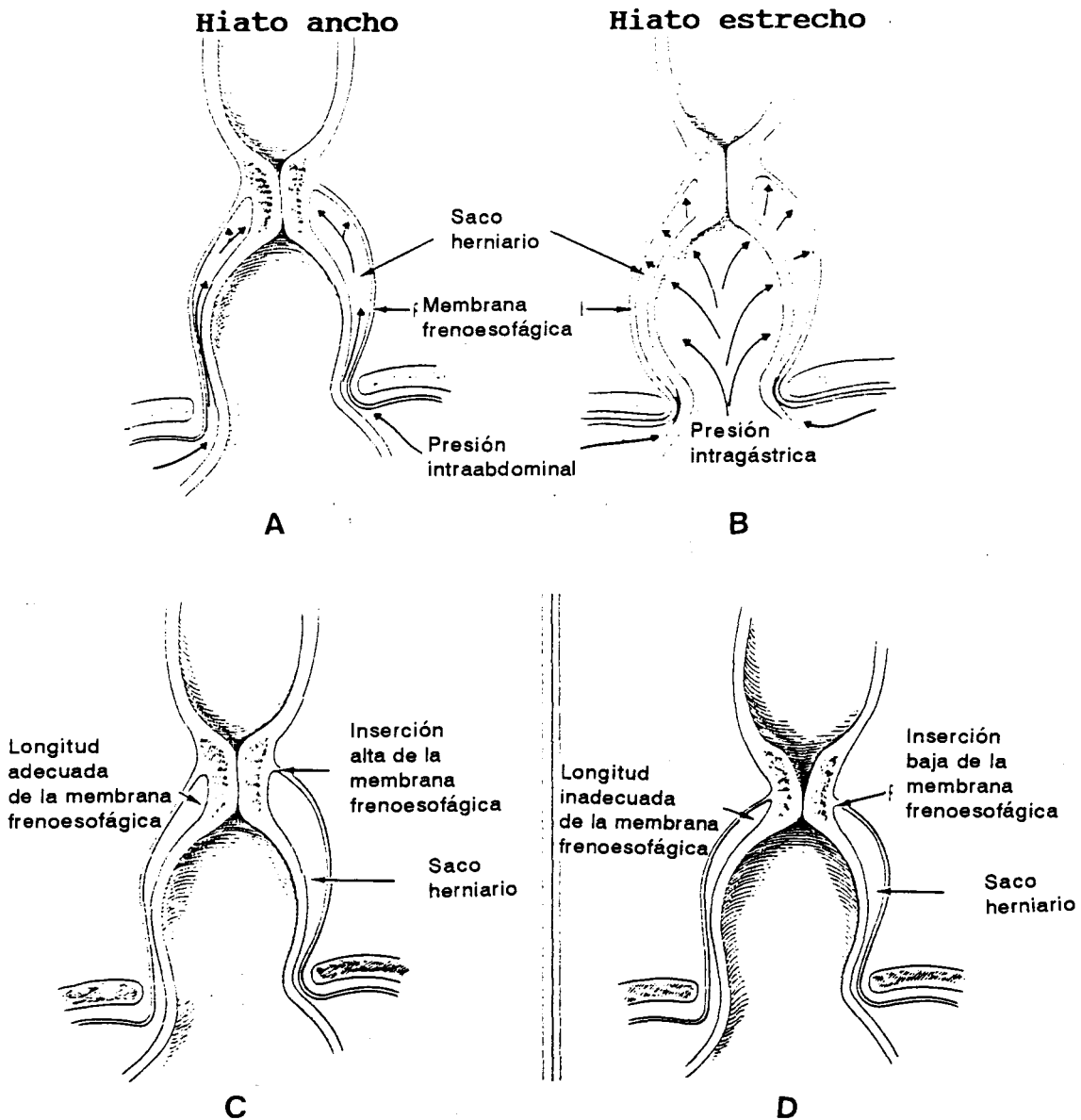


Figura 22. Transmisión de la presión abdominal hacia la porción distal del esfínter esofágico inferior (EEI) que se encuentra dentro del saco herniario en pacientes con un hiato ancho (A) o estrecho (B). La inserción alta de la membrana frenoesofágica en el esófago determina una adecuada longitud del EEI expuesta a la presión intraabdominal (C), ocurriendo lo contrario con una baja inserción de la membrana frenoesofágica (D).

la técnica de la manometría esofágica, quedando la demostración de la hernia de hiato relegada exclusivamente al estudio radiológico; si conseguimos con la manometría localizar con exactitud la longitud del EEI intraabdominal, esta técnica ocupará un lugar importante en el estudio de esta enfermedad, ya que hoy no disponemos de ninguna técnica, incluyendo la pHmetría, que nos permita hacer una predicción sobre el comportamiento individual del RGE.

Comparando la longitud abdominal del EEI entre el grupo control y el grupo prequirúrgico, en este último es significativamente menor en los tres canales, tanto en el grupo de edad A como en el B (tablas IX y X). Este grupo de pacientes no ha sido preelegido y, por otra parte, este estudio ha sido retrospectivo, es decir, que la actitud quirúrgica no se tomó teniendo en cuenta los datos manométricos de LAEEI, que se midió a posteriori, sino que se decidió el tratamiento quirúrgico teniendo en cuenta los valores del índice de reflujo de los dos períodos analizados y en la valoración clínica del paciente. Por este motivo tiene mucho valor y añade interés en la profundización de este trabajo que los pacientes prequirúrgicos hallan tenido un esfínter abdominal significativamente mas corto que los pacientes del grupo tomados como control.

Al ser un estudio preliminar con la utilización de una nueva técnica, no ha transcurrido el tiempo necesario para

poder observar la evolución que han seguido los casos de inicio con RGE tras la medición manométrica inicial. No obstante, hemos analizado las diferencias de la LAEEI encontradas en los casos control y en los prequirúrgicos intentando determinar un valor que nos permita predecir la evolución de cada enfermo en particular. Para ello calculamos el valor medio de la LAEEI con su intervalo de confianza, y observamos que 7 pacientes del grupo control presentaron valores incluidos en este intervalo. Además, determinamos la capacidad predictiva de la LAEEI en la evolución de los pacientes analizando la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivo y negativo. De esta forma, un paciente con LAEEI menor de 4 mm en los canales verde y azul, tendrá una probabilidad de precisar tratamiento quirúrgico del 88.9%, y del 87.5% en el rojo. Y si la longitud es mayor de 4 mm, la probabilidad de no padecer RGE será del 96% y del 94% respectivamente.

La inclusión de los pacientes en el grupo prequirúrgico, como ya hemos referido, se basó en los resultados de la pHmetría, fundamentalmente en el índice de reflujo. En la tabla XIV recogemos el número de casos incluidos en cada grupo evolutivo y la positividad del índice de reflujo y el período en el que fue positivo. Observamos que en un caso prequirúrgico el índice de reflujo es negativo, correspondiendo a un enfermo con valores en el límite de la normalidad y con una florida sintomatología. Pero mas importante es la observación de

los postquirúrgicos. Tras la intervención en 11 de ellos se ha normalizado la pHmetría, teniendo los 2 restantes valores positivos, si bien sólo en el período postprandial. Al comparar la LAEEI de estos enfermos respecto a los prequirúrgicos, observamos que en los tres canales, y para los dos grupos de edad, los valores fueron significativamente mayores.

Tenemos por lo tanto una doble confirmación: la longitud del esfínter abdominal de los pacientes en los que con criterios clínicos y de pHmetría se propuso tratamiento quirúrgico fue significativamente menor que la del resto de los pacientes con enfermedad por reflujo catalogados de grupo control al no precisar al momento de cierre de este estudio tratamiento quirúrgico. Segundo, la valoración pHmétrica después de la intervención demuestra que esta ha sido efectiva.

Ambos datos no hacen mas que poner en evidencia la importancia de la parte abdominal del EEI. Cuando esta es corta o inexistente ocasiona una enfermedad por reflujo que no mejora con el tratamiento médico convencional. Cuando este esfínter se introduce dentro del abdomen los resultados pHmétricos demuestran que el reflujo desaparece.

CONCLUSIONES

- 1ª. El uso del dispositivo dosificador de tubo-sondas es cómodo, fácil y exento de riesgos. Consideramos que la velocidad utilizada en la retirada de la sonda, de 1mm/seg, es la adecuada, dado que permite una cómoda lectura de los registros y un tiempo de retirada tolerable por el niño.
- 2ª. El método de retirada mecánica a velocidad continua conocida permite medir con exactitud la longitud total del esfínter esofágico inferior y con buena aproximación la longitud abdominal del mismo.
- 3ª. La longitud del esfínter esofágico inferior varía con el crecimiento del niño, lo que determinará también cambios en la longitud abdominal del mismo. Por ello, el análisis de estos parámetros deberá realizarse en función de la edad.
- 4ª. La longitud abdominal del esfínter esofágico inferior es significativamente menor en los pacientes que necesitan tratamiento quirúrgico comparados con el grupo control.

- 5ª. La manometría esofágica adquiere una nueva dimensión como método diagnóstico de RGE que nos permitirá, con una probabilidad del 90%, decir que pacientes con una sintomatología de RGE no van a evolucionar favorablemente con tratamiento médico. La principal asignatura pendiente de todos los métodos diagnósticos, incluida la pHmetría hasta esta fecha.
- 6ª. La colocación de los electrodos de pH basándonos en las medidas obtenidas en el registro manométrico es el método ideal. La utilización exclusiva de la ecuación de regresión utilizando la talla puede alojar el electrodo en el EEI. Precisa siempre de confirmación radiológica.
- 7ª. El índice de reflujo supino dormido en el período de ayuno ha sido mayor en los enfermos con patología respiratoria que en los vomitadores.
- 8ª. La técnica quirúrgica utilizada, basada en aumentar la cantidad de esófago intraabdominal, se correlaciona con el aumento de la longitud abdominal del esfínter medido con nuestro método y con la normalización del valor del reflujo gastroesofágico determinado por pHmetría.

- 9ª. La longitud abdominal del esfínter esofágico inferior es un parámetro crítico en el diagnóstico de la enfermedad por RGE. Su determinación proporciona un valor pronóstico de alta sensibilidad y especificidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Mittal RK. Current concepts of the antirreflux barrier. *Gastroenterology Clinics of North America* 1990;19:501-16.
2. Goyal RK, Paterson WG. Esophageal motility. In: *Handbook of Physiology. The Gastrointestinal System I.*
3. Csendes S, Miranda M, Espinoza M. perimeter and location of the muscular gastroesophageal junction or cardia in control subjects and in patients with reflux esophagitis or achalasia. *Scnad J Gastroenterol* 1981;16:951-56.
4. Delattre JF, Palot JP, Ducasse A. *Anat Clin* 1985;7:271-83.
5. Seeling LL, Goyal RK. Morphologic evaluation of opossum lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 1978;75:51-58.
6. Capdevila-Torra J, Suñer M y Pera C. Disposición estructural del sistema esfinteriano en la unión esófago gástrica. *Rev Quir Esp* 1977;4:360-66.
7. Arimori MC, Code CF, Schlegel JF, Sturm RE. electrical activity of the canine esophagus and gastroesophageal sphincter. *Am J Dig Dis* 1970;15:191-201.
8. Arndorfer RC, Stef JJ, Dodds WJ, Linehean JH, Hogan WJ. Improved infusion system for intraluminal esophageal manometry. *Gastroenterology* 1977;73:23-27.
9. Aggestrup S, Uddman R, Sundler F, Fahrenkrug J, Hakanson R, Sorensen HR, et al. Lack of vasoactive

- intestinal polypeptide nerves in esophageal achalasia. *Gastroenterology* 1983;84:924-27.
10. Liebermann-Meffert D, Allgöwer M, Schmid P, Blum AL. Muscular equivalent of the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 1979;76:31-38.
 11. Samelson SL, Bombeck CT, Nyhus LM. Lower esophageal sphincter competence: anatomic-physiologic correlation. En: DeMeester TR, Skinner DB (editors). *Esophageal disorders. Pathophysiology and therapy*. New York:Raven Press, 1985.
 12. Muller-Botha GS. Mucosal folds of the cardia as a component of the gastroesophageal closing mechanism. *Brit J Surg* 1958;45:569.
 13. Biancani P, Zabinski M, Kerstein M, Behar J. Lower esophageal sphincter mechanics: anatomic and physiologic relationships of the esophagogastric junction of cat. *Gastroenterology* 1982;82:468-75.
 14. Clerc N. Afferent innervation of the lower esophageal sphincter of the cat. Pathways and functional characteristics. *J Auton Nerv Syst* 1984;10:213-16.
 15. Netter FH. Digestive system: upper digestive tract. En: Oppenheimer E (editor). *The Ciba collection of medical illustrations*. New York: Ciba, 1971:sect II, vol 3, pt I, plate 5.
 16. Eckhardt VF, Adami B, Hucker H. The esophagogastric junction in patient with asymptomatic lower esophageal mucosal rings. *Gastroenterology* 1980;79:426-30.

17. Christensen J, Robinson BA. Anatomy of the myenteric plexus of the opossum esophagus. *Gastroenterology* 1982;83:1033-42.
18. Sengupta A, Paterson WG, Goyal RK. Atypical localization of myenteric neurons in the opossum lower esophageal sphincter. *Am J Anat* 1987;180:352-58.
19. Langman J. *Medical embryology*. Williams and Wilkins, 1978;305-07.
20. Muller-Botha GS. The gastroesophageal region in infants. Observations on the anatomy, with special reference to the closing mechanism and partial thoracic stomach. *Arch Dis Child* 1958;33:78-94.
21. Borrelly J, Vaysse P. La jonction oesophage-gastrique. *Anat Clin* 1978;1:157-65.
22. Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS. *Anatomia quirúrgica del diafragma*. En: Nyhus LM, Baker RJ. *El dominio de la cirugía*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1986:400-15.
23. Höllwart M, Uray E. Physiology and pathophysiology of the esophagus in childhood. *Progress in Pediatric Surgery* 1985;18:1-13.
24. Easton PA, Fitting JW, Grassino AE. Costal and crural diaphragm in early inspiration: free breathing and occlusion. *Am J Physiol* 1987;87:1622-28.
25. Dodds WJ. Current concept of esophageal motor function: clinical implications for radiology. *Am J Roentgenol* 1977;128:549-661.

26. Dodds WJ, Stewart ET, Hogan WJ. Effect of esophageal movement on intraluminal esophageal pressure recording. *Gastroenterology* 1974;67:592-600.
27. Boutelier P, Lefort R. Etude anatomique du méso-oesophage abdominal. *Déductions chirurgicales. J Chir (Paris)* 1970;100:371-84.
28. Gray SW, Skandalakis JE. El diafragma. En: Gray SW, Skandalakis JE. *Anomalías congénitas. Embriogénesis, diagnóstico y tratamiento.* Barcelona: JIMS, 1984:383-409.
29. Casella RR, Ellis FJ, Brown AL. Fine-structure changes in achalasia of the esophagus. II Esophageal smooth muscle. *Am J Pathol* 1965;46:467-75.
30. Daniel EE, Taylor GS, and Holman ME. The myogenic basis of active tension in the lower esophageal spincter (Abstrac). *Gastroenterology* 1976;670:874.
31. Allescher HD, Berezin I, Jury J, Daniel EE. Characteristics of canine lower esophageal sphincter: a new electrophysiological tool. *Am J Physiol* 1988;255:441-53.
32. Daniel EE, Posey-Daniel V. Neuromuscular structures in opossum esophagus: role of interstitial cells of Cajal. *Am J Physiol* 1984;246:G305.
33. Christensen J, Roberts RL, Robinson BA. Anatomic specialisations in nerve and muscle that defina the lower esophageal sphincter in opossum. En: DeMeester TR, Skinner DB (editors). *Esophageal disorders. Pathophysiology and therapy.* New York:Raven Press,

- 1985:9-16.
34. Papasova M. Sphincteric function. In: Handbook of Physiology. The Gastrointestinal System I. 987-1023.
 35. Cohen S, Harris LD, Lewitan R. Manometric characteristics of the human ileocecal junctional zone. *Gastroenterology* 1968;54:72-75.
 36. Goyal RK, Cobb BW. Motility of the pharynx, esophagus, and esophageal sphincters. En: Johnson LR. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. New York: Raven, 1981:359-391.
 37. Lipshutz WH, Cohen S. Physiological determinants of lower esophageal sphincter function. *Gastroenterology* 1971;61:16-24.
 38. Schulze K, Dodds WJ, Christensen J, Wood JD. Esophageal manometry in the opossum. *Am J Physiol* 1977;233 (Endocrinol Metab Gastrointest Physiol 3):E152-E159.
 39. Welch RW, Drake ST. Normal lower esophageal sphincter pressure: a comparison of rapid vs slow pull through techniques. *Gastroenterology* 1980;78:1446-1451.
 40. Welch RW, Gray JE. Influence of respiration on recordings of lower esophageal sphincter pressure in humans. *Gastroenterology* 1982;83:590-94.
 41. Fuchs KH, DeMeester TR, Albertucci M. Specificity and sensitivity of objective diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Surgery* 1987;102:575-80.
 42. DeMeester TR, Lafontaine E, Joelsson BE, Skinner DB, Ryan JW, O'Sullivan GC, Brusden BS, Johnson LF.

- Relationship of a hiatal hernia to the function of the body of the esophagus and the gastroesophageal junction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;82:547-558.
43. Dodds WJ, Stewart ET, Hodges D, Zboralske FF. Movement of the feline esophagus associated with respiration and peristalsis. *J Clin Invest* 1973;52:1-53.
44. Boyle JT, Altschuler SM, Nixon TE, Tuchman DN, Pack AI, Cohen S. Role of the diafrgm in the genesis of lower esophageal sphincter pressure in the cat. *Gastroenterology* 1985;88:723-730.
45. Altschuler SM, Boyle JT, Nixon TE, Pack AI, Cohen S. Simultaneous reflex inhibition of lower esophageal sphincter and crural diaphragm in cats. *Am J Physiol* 1985;249(Gastrointest Liver Physiol 12):G586-G591.
46. Dodds WJ, Hogan WJ, Stef JJ, Miller WN, Lydon SB, Arndorfer RC. A rapid pull-through technique for measuring lower esophageal sphincter pressure. *Gastroenterology* 1975;68:437-43.
47. Dodds WJ, Hogan WJ. Measurement of LES pressure. *Gastroenterology* 1980;79:588-591.
48. Paterson WG, Rattan S, Goyal RK. Experimental induction of isolated lower esophageal sphincter relaxation in anesthetized opossums. *J Clin Invest* 1986;77:1187-1193.
49. Goodall RJR, Hay DJ, Temple JG. Assessment of the rapid pullthrough technique in oesophageal manometry. *Gut* 1980;21:169-173.

50. Nelson JL, Wu WC, Richter JE, Blackwell JN, Jhons DN, Castell DO. What is normal esophageal manometry (Abstract). *Gastroenterology* 1983;84:1258.
51. Koenig WB, Kehrer B, Bettex M. Le sphincter inferieur de l'oesophage chez la nouveau-né. *Chir Pediatr* 1982;23:357-362.
52. Sondheimer JM, Upper esophageal sphincter and pharyngoesophageal motor function in infants with and without gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1983;85:301-305.
53. Waldeck F, Jennewein M, Siewert R. The continuous withdrawal method for the quantitative analysis of the lower esophageal sphincter (LES) in humans. *Eur J Clin Invest* 1973;3:331-37.
54. Clemeute CD. The diaphragm. En: Williams PL, Warwick R. *Gray's Anatomy*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1985:479-80.
55. Mittal RK, Rochester DF, McCallum RW. Effect of the diaphragmatic contraction on lower oesophageal sphincter pressure in man. *Gut* 1987;28:1564-68.
56. Mittal RK, Rochester DF, McCallum RW. Electrical and mechanical activity in the human lower esophageal sphincter during diaphragmatic contraction. *J Clin Invest* 1988;81:1182-89.
57. Mittal RK, Rochester DF, McCallum RW. Sphincteric action of the diaphragm during a relaxed lower esophageal sphincter. *Am J Physiol* 1989;256:G139-G144.

58. Klein WA, Parkman HP, Dempsey DT, Fisher RS. Sphincterlike thoracoabdominal high pressure zone after esophagogastrrectomy. *Gastroenterology* 1993;105:1362-69.
59. Radmark T, Pettersson GB. The contribution of the diaphragm and an intrinsic sphincter to the gastroesophageal antireflux barrier. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:85-94.
60. Boyle JT, Cohen S. Does intrinsic LES tone increase as an adaptive response to increased intraabdominal pressure [editorial]. *Dig Dis Sci* 1984;29:760-761.
61. Cohen s, Harris LD. Does hiatus hernia affect competence of the gastroesophageal sphincter?. *N Engl J Med* 1971;284:1053-1056.
62. Janish HD, Weihrauch TR, Hampel KE. Is abdominal compression a useful stimulation test for the analysis of lower esophageal sphincter function?. *Di Dis Sci* 1984;29:1-6.
63. Van Derstappen GV, Texter EC. Response of the physiologic gastroesophageal sphincter to increased intra-abdominal pressure. *J Clin Invest* 1974;43:1856-1868.
64. Lepstein G, Schatteman G, Koelz R, et al. Is the reflex contraction of the lower esophageal sphincter (LES) following an increase of intra-abdominal pressure a myth?. En: Christensen J (editor). *Gastointestinal motility*. New York: Raven, 1980:1-20.
65. Boyle JT, Atschuler SM, Nixon TE, et al. Response of

- the feline gastroesophageal junction to changes in abdominal pressure. *Am J Physiol* 1987;253:G315-G322.
66. Mittal RK, Sivri B. Characteristics of sphincteric action of crural diaphragm and lower esophageal sphincter (abstract). *Gastroenterology* 1990;98:A375.
67. Ruegg JC. Smooth muscle tone. *Physiol Rev* 1971;51:201-248.
68. Rattan S, Goyal RK. Free intracellular calcium ($[Ca^{2+}]_i$) in unstimulated and stimulated lower esophageal sphincter (tonic) and esophageal body (phasic) smooth muscles (Abstract). *Gastroenterology* 1986;91:1064.
69. Biancani P, Hillemeier C, Bitar KN, et al. Contraction mediated by Ca^{2+} influx in esophageal muscle and by Ca^{2+} release in the LES. *Am J Physiol* 1987;87:760-66.
70. Becker BS, Burakoff R. The effect of verapamil on the lower esophageal sphincter pressure in normal subjects and in achalasia. *Am J Gastroenterol* 1983;78:773-75.
71. Blackwell JN, Holt S, Heading RC. Effect of nifedipine on esophageal motility and gastric emptying. *Digestion* 1981;21:50-56.
72. Hongo M, Traube M, McAllister RG, McCallum RW. Effects of nifedipine on esophageal motor function in humans: correlation with plasma nifedipine concentration. *Gastroenterology* 1984;86:8-12.
73. Hongo M, Traube M, McCallum RW. Comparison of effects of nifedipine, propantheline bromide, and the

- combination on esophageal motor function in normal volunteers. *Dig Dis Sci* 1984;29:300-04.
74. Richter JE, Sinar DR, Cordova CM, Castell DO. Verapamil: a potent inhibitor of contractions in the baboon. *Gastroenterology* 1982;82:882-86.
75. Richter JE, Dalton CB, Buice RG, Castell DO. Nifedipine: a potent inhibitor of contractions in the body of the human esophagus. *Gastroenterology* 1985;89:549-554.
76. Asoh R, Goyal RK. Electrical activity of the opossum lower esophageal sphincter in vivo. Its role in the basal sphincter pressure. *Gastroenterology* 1978;74:835-840.
77. Gonella J, Niel JP, Roman C. Vagal control of lower oesophageal sphincter motility in the cat. *J Physiol Lond* 1977;273:647-664.
78. Gonella J, Niel JP, Roman C. Sympathetic control of lower oesophageal sphincter motility in the cat. *J Physiol Lond* 1979;287:177-190.
79. Papasova M, Milousheva E, Bonev A, Gachilova S. Specific features in the electrical and contractile activities of the gastrointestinal sphincters. *Acta Physiol Pharmacol Bulg* 1980;6:19-27.
80. Schulze-Delrieu K, Crane SA. Oxygen uptake and mechanical tension in esophageal smooth muscle from opossums and cats. *Am J Physiol* 1982;242(Gastrointest Liver Physiol 5):G258-G262.
81. Robison BA, Percy WH, Christensen J. Differences in

cytochrome-c oxidase capacity in smooth muscle of opossum esophagus and lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 1984;87:1009-1013..

82. Dent J, Dodds WJ, Friedman RH, Sekiguchi T, Hogan WJ, Arndorfer RC, et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J Clin Invest* 1980;65:256-267.
83. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, Helm JF, Hauser R, Patel GK, et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Eng J Med* 1982;307:1547-1552.
84. Goyal RK, Rattan S, Hersh T. Comparison of the effects of prostaglandins E_1 , E_2 y A_1 and of hypovolemic hypotension on the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 1973;65:608-612.
85. Rattan S, Goyal RK. Role of prostaglandins in the regulation of lower esophageal sphincter. En: Christensen JM, editor. *Gastrointestinal motility*. New York: Raven, 1980.
86. Dent J, Dodds WJ, Hogan WJ, Wood JD, Arndorfer RC. Depressant effect of sodium nitroprusside on the lower esophageal sphincter of the opossum. *Gastroenterology* 1979;76:784-9.
87. Goyal RK, Rattan S. Effects of sodium nitroprusside and verapamil on lower esophageal sphincter. *Am J Physiol* 1980;238(Gastrointest Liver Physiol 1):G40-G44.
88. Miller CA, Barnette MS, Ormsbee HS, Totphy TJ. Cyclic

- nucleotide-dependent protein kinases in the lower esophageal sphincter. Am J Physiol 1986;251(Gastrointest Liver Physiol 14):G794-G803.
89. Katz PO, Richter JE, Cowan R, Castell DO. Apparent complete lower esophageal sphincter relaxation in achalasia. Gastroenterology 1986;90:978-983.
90. Rattan S, Gidda JS, Goyal RK. Membrane potential and mechanical responses of the opossum esophagus to vagal stimulation and swallowing. Gastroenterology 1983;85:922-928.
91. Barone FC, Lombardi DM, Ormsbee HS. Effects of hindbrain stimulation on lower esophageal sphincter pressure in the cat. Am J Physiol 1984;247(Gastrointest Liver Physiol 10):G70-G78.
92. Reynolds RPE, El-Sharkawy TY, Diamant NE. Lower esophageal sphincter function in the cat: role of central innervation assessed by transient vagal blockade. Am J Physiol 1984;246(Gastrointest Liver Physiol 9):G666-G674.
93. Percy W, Schulze-Delrieu K, Shirazi S, Vonderau K. Spread of mechanical activity across the isolated gastroesophageal junction (JCT) of the opossum (abstract). Dig Dis Sci 1985;30:787.
94. McKirdy HC, Marshall W. Effects of drugs and electrical fields stimulation on circular muscle strips from human lower oesophagus. Q J Exp Physiol 1985;70:591-601.
95. Holloway RH, Blank E, Takahashi I, Dodds WJ, Hogan

- WJ, Dent J. Variability of lower esophageal sphincter pressure in the fasted unanesthetized opossum. *Am J Physiol* 1985;248(Gastrointest Liver Physiol 11):G398-G406.
96. Dent J, Dodds WJ, Sekiguchi T, Hogan WJ, Arndorfer RC. Interdigestive phasic contractions of the human lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 1983;84:453-460.
97. Holloway RH, Blank E, Takahashi I, Dodds WJ, Hogan WJ, Layman RD. Motilin: a mechanism incorporating the opossum lower esophageal sphincter into the migrating motor complex. *Gastroenterology* 1985;89:507-515.
98. Smout AJPM, Bogaard JW, Van Hattum J, Akkermans LMA. Effects of cimetidine and ranitidine on interdigestive and postprandial lower esophageal sphincter pressures and plasma gastrin levels in normal subjects. *Gastroenterology* 1985;88:557-563.
99. Tottrup A, Forman A, Uldbjerg N, et al. Mechanical properties of isolated human esophageal smooth muscle. *Am J Physiol* 1990;21:G329-G337.
100. Tottrup A, Forman A, Funch-Jensen P, et al. Effects of transmural field stimulation in isolated muscle strips from human esophagus. *Am J Physiol* 1990;21:G344-G351.
101. Christensen J. Pharmacologic identification of the lower esophageal sphincter. *J Clin Invest* 1970;49:681-91.
102. Chistensen J, Freeman BW, Miller JK. Some

physiological characteristics of the esophagogastric junction in the opossum. *Gastroenterology* 1973;64:1119-25.

103. Tuch A, Cohen S. Lower esophageal sphincter relaxation: studies on the neurogenic inhibitory mechanism. *J Clin Invest* 1973;52:14-20.
104. Chistensen J, Conklin JL, Freeman BW. Physiologic specialitation at esophagogastric junction in three species. *Am J Physiol* 1973;225:1265-70.
105. Christensen J. Oxygen-dependence of contractions of esophageal and gastric pyloric and ileo-cecal muscle of opossums. *Proc Soc Biol Med* 1982;170:194-202.
106. Weisbrodt NW, Tague LL. Relationship between contractile and metabolic activities in esophageal muscle. En: Christensen J. *Gastrointestinal motility*. New York: Raven Press, 1980:51-57.
107. Hillemeier C, Bitar KN, Marshall JM, Biancani P. Intracellular pathways for contraction in gastroesophageal smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1991;260(5Pt1):G770-75.
108. Roman C, Gonella J. Extrinsic control of digestive tract motility. En: Johnson LR. *Physiology of the gastrointestinal tract*. New York: Raven, 1981:289-333.
109. Goyal RK, Rattan S. Genesis of basal sphincter pressure: effect of tetrodotoxin on lower esophageak sphincter pressure in opossum in vivo. *Gastroenterology* 1976;71:62-67.

110. Fryszak T, Zenker W, Kantner D. Afferent and efferent innervation of the rat esophagus: a tracing study with horseradish peroxidase and nuclear yellow. *Anat Embryol* 1984;170:63-70.
111. Kravitz JJ, Snape WJ, Cohen S. Effect of thoracic vagotomy and vagal stimulation on esophageal function. *Am J Physiol* 1978;234(Endocrinol Metab Gastrointest Physiol):E359-64.
112. Goyal RK, Rattan S. Nature of vagal inhibitory innervation to the lower esophageal sphincter. *J Clin Invest* 1975;55:1119-26.
113. Gilbert R, Rattan S, Goyal RK. Pharmacologic identification, activation and antagonism of two muscarine receptor subtypes in the lower esophageal sphincter. *J Pharmacol Exp Ther* 1984;230:284-91.
114. Rattan S, Goyal RK. Evidence of possible 5-HT participation in the vagal inhibitory pathway to the opossum LES. *Am J Physiol* 1978;234(Endocrinol Metab Gastrointest Physiol 3):E273-E276.
115. Matarazzo SA, Snape WS, Ryan JP, Cohen S. The relationship of cervical and abdominal vagal activity in lower esophageal sphincter function. *Gastroenterology* 1976;71:999-1003.
116. Rattan S, Goyal RK. Neural control of the lower esophageal sphincter: influence of the vagus nerves. *J Clin Invest* 1974;54:899-906.
117. Leape LL. Reflujo gastroesofágico. En: Holder TM, Ashcraft KW. *Cirugía pediátrica*. Mexico:

- Interamericana, 1985:324-46.
118. Temple JG, Goodall RJR, Hay DH, Miller D. Effect of highly selective vagotomy upon the lower oesophageal sphincter. *Gut* 1981;22:368-70.
 119. Cohen S, Krawitz JJ, Snape WJ. Vagal control of lower oesophageal sphincter junction. En: Duthie HL (editor). *Gastrointestinal motility*. Trowbridge UK:Esher, 1978:101-9.
 120. Fournet J, Snape WJ, Cohen S. Sympathetic control of lower esophageal sphincter function in the cat. Action of direct cervical and splachnic nerve stimulation. *J Clin Invest* 1979;63:562-70.
 121. Behar J, Kerstein M, Biancani P. Neural control of the lower esophageal sphincter in the cat: studies on the excitatory pathways to the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 1982;82:680-8.
 122. Fournet J, Snape WJ, Cohen S. Modulation of lower esophageal sphincter relaxation in the opossum. *Am J Physiol* 1979;237(Endocrinol Metab Gastrointest Physiol 6):E481-E485.
 123. Goyal RK, Rattan S. Neurohumoral, hormonal and drug receptor for lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 1978;74:598-619.
 124. Rattan S, Goyal RK. Influence of verapamil on the stimulated lower esophageal sphincter pressure. *Gastroenterology* 1978;74:1078-82.
 125. Dimarino AJ, Cohen S. The adrenergic control of lower esophageal sphincter function: an experimental model

- of denervation supersensitivity. J Clin Invest 1973;52:2264-71.
126. Christensen J, Rick GA, Robinson A, Stiles MJ, Wix MA. Arrangement of the myenteric plexus throughout the gastrointestinal tract of the opossum. Gastroenterology 1983;85:890-99.
127. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, Arndorfer RC. Effects of atropine on esophageal motor function in humans. Am J Physiol 1981;240(Gastrointest Liver Physiol):G290-96.
128. Tuch A, Cohen S. Neurogenic basis of lower esophageal sphincter relaxation. J Clin Invest 1973;52:14-20.
129. Mittal RK, Smith TK. Is nitric oxide the noncholinergic, nonadrenergic neurotransmitter responsible for lower esophageal sphincter relaxation?. Gastroenterology 1993;104:656-58.
130. Murray J, Bates JN, Conklin JL. Nerve-mediated nitric-oxide production by opossum lower esophageal sphincter. Dig Dis Sci 1994;39:1872-76.
131. Rodrigo JJ, Polak JM, Fernández MA, Ghati MA, Mulderry P, Bloom SR. Calcitonin gene-related peptide immunoreactive sensory and motor nerves of the rat, cat and monkey esophagus. Gastroenterology 1985;88:444-51.
132. El Ouazzani T, Mei N. Electrophysiologic properties and role of the vagal thermoreceptors of lower esophagus and stomach of cat. Gastroenterology 1982;83:995-1001.

133. Clerc N, Mei N. Vagal mechanoreceptors located in the lower esophageal sphincter of the cat. *J Physiol Lond* 1983;336:487-98.
134. Behar J, Field S, Marin C. Effect of glucagon, secretin and vasoactive intestinal polypeptide on the feline lower esophageal sphincter: mechanisms of action. *Gastroenterology* 1979;77:1001-1007.
135. Biancani P, Walsh JH, Behar J. Vasoactive intestinal polypeptide: a neurotransmitter for lower esophageal sphincter relaxation. *J Clin Invest* 1984;73:963-7.
136. Goyal RK, Rattan S. VIP a possible neurotransmitter of non-cholinergic non-adrenergic inhibitory neurones. *Nature* 1980;288:378-80.
137. Kravitz JJ, Snape WF, Cohen S. Role of histaminergic receptors in the control of human lower esophageal sphincter (LES) function. *Clin Res* 1976;24:628.
138. Rattan S, Goyal RK. Effects of 5-hydroxytryptamine on the lower esophageal sphincter in vivo. *J Clin Invest* 1977;59:125-33.
139. Lolova I, Papasova M. Comparative quantitative estimation of the granular vesicles in the intramural ganglia of Auerbach's plexus in the nonsphincter and sphincter parts of cat alimentary tract. *Acta Physiol Pharmacol Bulg* 1981;7:50-9.
140. Singaram CH, Sengupta A, Sugarbaker DJ, Goyal RK. Peptidergic innervation of the human esophageal smooth muscle. *Gastroenterology* 1991;101:1256-1263.
141. Aggestrup S, Jensen SL. Effects of regulatory

- peptides on the porcine lower oesophageal sphincter. Regul Pept 1982;4:155-62.
142. Reynolds JC, Ouyang A, Cohen S. A lower esophageal sphincter reflex involving substance P. Am J Physiol 1984;246(Gastrointest Liver Physiol 9):G346-G354.
143. Siegel SR, Brown FC, Castell DO, Johnson LR, Said SI. Effects of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) on lower esophageal sphincter in awake baboons: comparison with glucagon and secretin. Dig Dis Sci 1979;24:345-9.
144. Domschke W, Lux G, Domschke S, Strunz U, Bloom SR, Wunsch E. Effects of vasoactive intestinal polypeptide on resting and pentagastrin-stimulated lower esophageal sphincter pressure. Gastroenterol 1978;75:9-12.
145. Rattan S, Walsh J, Goyal RK. Distribution of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in the opossum esophagus (abstract). Dig Dis Sci 1980;25:729.
146. Uddman R, Alumets J, Edvinsson L, Hakanson R, Sundler F. Peptidergic (VIP) innervation of the esophagus. Gastroenterology 1978;75:5-8.
147. Fox JET, Said SI, Daniel EE. Is vasoactive intestinal polypeptide (VIP) an inhibitory neurotransmitter in the lower esophageal sphincter (LES) in the North American opossum (abstract). Gastroenterology 1979;76:1134.
148. Daniel EE, Helmy-Elkholy A, Jager LP, Kannan MS.

Neither a purine nor VIP is the mediator of inhibitory nerves of opossum oesophageal smooth muscle. *J Physiol Lond* 1983;336:243-60.

149. Walsh JH. Gastrointestinal hormones and peptides. En: Johnson LR. *Physiology of the gastrointestinal tract*. Ney York: Raven, 1981:59-144.
150. Wattchow DA, FurnessJB, Costa M. Distribution and coexistence of peptides in nerve fibers of the external muscle of the human gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 1988;95:32-41.
151. Rosell S, Thor K, Rokaeus A. Plasma concentration of neurotensin-like immunoreactivity and lower esophageal sphincter pressure in man following infusion of neurotensin. *Acta Physiol Scand* 1980;109:369-75.
152. Aggestrup S, Jensen SL. Effect of regulatory peptides on the vagally stimulated lower esophageal sphincter pressure in pigs. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:761-64.
153. Rattan S, Gonella P, Goyal RK. Inhibitory effect of calcitonin gene-related peptide and calcitonin on opossum esophageal smooth muscles. *Gastroenterology* 1988;94:284-93.
154. Velkova V, Papasova M, Kasakov L. Leucine-enkephalin as a modulator of neurotransmission in cat lower esophageal sphincter. *Acta Physiol Pharmacol Bulg* 1987;13:20-5.
155. Howard JM, Belsheim MR, Sallivan SN. Enkephalin

- inhibits relaxation of the lower esophageal sphincter. *Br Med J* 1982;285:1605-6.
156. Cohen S, Lipshutz W. Hormonal regulation of human esophageal sphincter competence: interaction of gastrin and secretin. *J Clin Invest* 1971;50:449-54.
157. Henderson JM, Lidgard G, Osborne DH, Caster DC, Heading RC. Lower esophageal sphincter response to gastrin- pharmacological or physiological?. *Gut* 1978;19:99-102.
158. Fisher RS, Dimarino AJ, Cohen S. Mechanism of cholecystokinin of lower esophageal sphincter pressure. *Am J Physiol* 1975;228:1469-73.
159. Zwick R, Bowes KL, Daniel EE. Mechanism of action of pentagastrin on the lower esophageal sphincter. *J Clin Invest* 1976;57:1644-51.
160. Dennis MA, Maher JW, Crandakk-Moore V, Woodward ER. Response of the canine lower esophageal sphincter to endogenous hypergastrinemia. *J Surg Res* 1981;31:400-403.
161. Jensen DM, McCallum RW, Corazziari E, Elashoff J, Walsh JH. Human lower esophageal sphincter responses to synthetic human gastrins 34 (G-34) and 17 (G-17). *Gastroenterology* 1980;79:431-8.
162. Resin H, Stern DH, Sturdevant RA. Effect of the C-terminal octapeptide of cholecystokinin on lower esophageal sphincter pressure in man. *Gastroenterology* 1973;64:946-9.
163. Sturdevant RA, Kun T. interaction of pentagastrin and

- the octapeptide of cholecystokinin on the human lower esophageal sphincter. Gut 1974;15:700-2.
164. Leipsien G, Koelz HR, Weiser HF, Blum AL, Siewert R. The role of the duodenum in the regulation of lower oesophageal sphincter pressure (LESP) in the dog. In: Duthie HL (editor). Gastrointestinal motility. Trowbridge UK:Esher, 1978:553-61.
 165. Reynolds JC, Dukehart MR, Ouyang A, Cohen S. Interactions of bombesin and substance P at the feline lower esophageal sphincter. J Clin Invest 1986;77(2):436-40.
 166. Reynolds JC, Dukehart MR, Ouyang A, Cohen S. Bombesin: an interneuron transmitter of the feline lower esophageal sphincter (LES)(Abstract). Dig Dis Sci 1984;29(Suppl):69.
 167. Sanders KM, Ross G. Effects of endogenous prostaglandin E on intestinal motility. Am J Physiol 1978;234(Endocrinol Metab Gastrointest Physiol 2):E204-E208.
 168. Goyal RK, Rattan S. Mechanism of lower esophageal sphincter relaxation. J Clin Invest 1973;52:337-41.
 169. Bonavina L, Evander A, DeMeester TR, Walther B, Cheng SC, Palazzo L, et al. Length of the distal esophageal sphincter and competence of the cardia. Am J Surg 1986;151:25-34.
 170. Pellegrini CA, DeMeester TR, Skinner BD. Response of the distal esophageal sphincter to respiratory and positional maneuvers in humans. Surg Forum

1976;27:380-82.

171. Winans CS. Alteration of lower esophageal sphincter characteristics with respiration and proximal esophageal balloon distention. *Gastroenterology* 1972;62:380-88.
172. Benages A, Civera RG, Cosín JA, Tomás M, de Prado R, Llacer A, et al. Valoración de la competencia de la unión gastroesofágica por el test manométrico de la compresión abdominal. *Rev Esp Enf Ap Dig* 1972;38:574-9.
173. Benages A, Ridocci MT, Civera RG, Cosín JA, Molina R, García-Conde FJ. Estudio de la función motora del esófago y sus esfínteres. Técnica y análisis de trazados manométricos. *Rev Esp Enf Ap Dig* 1973;41:2-18.
174. Benages A, Ridocci MT, Molina R, Mora F, Moreno E, Ayuso P, et al. Signos manométricos primarios en la hernia hiatal deslizante. *Rev Esp Enf Ap Dig* 1978;54:131-42.
175. Cargil G. La manometrie oesophagienne chez l'enfant et le nourrisson. *Ann Pediatr* 1985;32:195-9.
176. Clark J. A critical look at reproducibility of distal esophageal manometry. En: DeMeester TR, Skinner DB (editors). *Esophageal disorders. Pathophysiology and therapy*. New York:Raven Press, 1985.
177. Cohen S, Harris LD. Lower esophageal sphincter pressure as an index of lower sphincter strength. *Gastroenterology* 1970;58:157-62.

178. DeMeester TR, Johnson LF. Position of the distal esophageal sphincter and its relationship to reflux. Surg Forum 1975;26:364-6.
179. DeMeester TR, Johnson LF, Joseph GJ. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. Ann Surg 1976;184:459-70.
180. Euler AR, Ament ME. Utilidad de las determinaciones manométricas en el reflujo gastroesofágico. Pediatrics 1977;3:83-7.
181. Fotter R, Höllwarth M, Uray E. Correlation between manometric and roentgenologic findings of diseases of the esophagus in infants and children. Prog Ped Surg 1985;18:15-21.
182. Gil-Vernet J, Bardaji C, Boix-Ochoa J. Indices somatométricos para la colocación de la sonda de pH-metría de 24 horas. Rev Esp Ped 1984;40:454-8.
183. Höllwarth ME, Uray E, Pesendorfer P. Esophageal manometry. Ped Surg Int 1986;1:177-83.
184. Johnson F, Joelsson B. Mechanical and physiologic properties of the diafrgm to the stomach; a study in the piglet. En: DeMeester TR, Skinner DB (editors). Esophageal disorders. Pathophysiology and therapy. New York:Raven Press, 1985:35-8.
185. Johnson LF. Overview: Physiology of the power esophageal sphincter. En: DeMeester TR, Skinner DB (editors). Esophageal disorders. Pathophysiology and therapy. New York:Raven Press, 1985:31-4.
186. Winans CS. Manometric assymetry of the lower

- esophageal high pressure zone. Dig Dis Sci 1977;22:348-54.
187. DeMeester TR, Wernly JA, Bryant GH, Little AG, Skinner DB. Clinical and in vitro analysis of determinants of gastroesophageal competence. A study of the principles of antireflux surgery. Am J Surg 1979;173:37-46.
188. Pettersson GB, Bombeck CT, Nyhus LM. The Lower esophageal sphincter: mechanisms of opening and closure. Surgery 1980;88:307-14.
189. O'Sullivan GC, De Meester TR, Joelsson BE, Smith RB, Blough RR, Johnson LF, Skinner DB. Interaction of lower esophageal sphincter pressure and length of sphincter in the abdomen as determinants of gastroesophageal competence. Am J Surg 1982;143:40-47.
190. Ogorek CP, Cohen S. Gastroesophageal reflux disease: new concepts in pathophysiology. Gastroenterology Clinics of North America 1989;18:275-92.
191. Mittal RK, Fisher M, McCallum RW, Rochester DF, Dent J, Sluss J. Human lower esophageal sphincter pressure response to increased intra-abdominal pressure. Am J Physiol 1990;258:G624-30.
192. Sloan S, Rademaker AW, Kahrilas PJ. Determinants of gastroesophageal junction incompetence: hiatal hernia, lower esophageal sphincter, or both?. Ann Int Med 1992;117:977-82.
193. Pettersson GB, Bombeck TC, Nyhus LM. Influence of

- hiatal hernia on lower esophageal sphincter function. Ann Surg 1981;193:214.
194. Eliska O. Phrenoesophageal membrane and its role in the development of hiatal hernia. Acta Anat 1973;86:137.
195. Hill LD, Aye RW; Ramel S. Antirreflux surgery. Gastroenterology Clinics of North America 1990;19:745-75.
196. Bardaji C, Boix Ochoa J. Contribution of the His angle to the gastroesophageal antireflux mechanism. An experimental study in the dog. Pediatr Surg Int 1986;1:172-76.
197. Bettex M, Oesch I. The hiatus hernia saga. Ups and downs in gastroesophageal reflux. Past, present and future perspectives. J Pediatr Surg 1983;18:670-80.
198. Bianchi A, Prat S, Barja J. Perfil manométrico del reflujo gastroesofágico. Valoración de su corrección quirúrgica. Rev Esp Ap Digest 1986;69:321-24.
199. Boix-Ochoa J. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux in children. Ann Surg 1981;13:123-37.
200. Boix-Ochoa J, Casasa JM, Gil-Vernet JM. Gastroesophageal reflux in pediatrics: experience in 2000 cases. En: DeMeester TR, Skinner DB (editors). Esophageal disorders. Pathophysiology and therapy. New York:Raven Press, 1985:459-68.
201. Eizaguirre I, Tovar JA, Arana J, Garay J. Resultats du traitement chirurgical du reflux gastroesophagien

- a manifestations respiratoires. Chir Pediatr 1987;28:20-3.
202. Muller-Lissner SA, Blum AL. Fundic pressure rise lower esophageal sphincter pressure in man. Hepatogastroenterol 1982;29:151-55.
203. Holloway RH, Hongo M, Berger K, McCallum RW. Gastric distension: a mechanism for postprandial gastroesophageal reflux. Gastroenterology 1985;89:779-84.
204. Dent J, Holloway RH, Toouli J, Dodds WJ. Mechanisms of lower esophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. Gut 1988;29:1020-28.= ART 30.
205. Mittal RK, McCallum RW. Characteristics of transient lower esophageal sphincter relaxation in humans. Am J Physiol 1987;252(Gastrointest Liver Physiol):G636-41.
206. Mittal RK, McCallum RW. Characteristics and frequency of transient relaxation of the lower esophageal sphincter on patients with reflux esophagitis. Gastroenterology 1988;95:593-99.
207. Cucchiara S, Borttoloti M, Minella R, Auricchio S. Fasting and postprandial mechanisms of gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease. Dig Dis Sci 1993;38:86-92.
208. Dodds WJ, Kahrilas P, Dent J, Hogan W, Kern M, Arndorfer R. Analysis of spontaneous gastroesophageal

- reflux and esophageal acid clearance in patients with reflux esophagitis. *J Gastrointest Motil* 1990;2:79-89.
209. Freiring N, Fisher MJ, Taylor W, Boyd D, Surratt P, McCallum RW et al. Sleep and nocturnal acid reflux in normal subject and patient with reflux esophagitis. *Gut* 1991;32:1275-79.
210. Holloway RH, Kocyan P, Dent J. Provocation of transient lower esophageal sphincter relaxations by meals in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1991;36:1034-39.
211. Martin CJ, Patrikios J, Dent J. Abolition of gas reflux and transient lower esophageal sphincter relaxation by vagal blockage in the dog. *Gastroenterology* 1986;91:890-96.
212. Mittal RK, Stewart WR, Schirmer BD. Effect of a catheter in the pharynx on the frequency of transient lower esophageal relaxations. *Gastroenterology* 1992;103:1236-40.
213. Penagini R, Bartesaghi B, Bianchi PA. Effect of cold stress on postprandial lower esophageal sphincter competence and gastroesophageal reflux in healthy subjects. *Dig Dis Sci* 1992;37:1200-05.
214. Holloway RH, Penagini R, Ireland AC. Criteria for objective definition of transient lower esophageal sphincter relaxation. *Am J Physiol* 1995;268(Gastrointest Liver Physiol):G128-33.
215. Holloway RH, Wyman JB, Dent J. Failure of transient

- lower esophageal sphincter relaxation in response to gastric distension in patients with achalasia: evidence for neural mediation of transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gut* 1989;30:221.
216. Patrikios J, Martin CJ, Dent J. Relationship of transient lower esophageal sphincter relaxation to postprandial gastroesophageal reflux and belching in dogs. *Gastroenterology* 1986;90:545.
217. Holloway RH, Koycan P, Dent J. Meals provoke gastroesophageal reflux by increasing the rate of transient lower esophageal sphincter relaxations. *Gastroenterology* 1989;96:A214.
218. Andrews PLR, Grundy D, Scratcherd T. Vagal afferent discharge from mechanoreceptors in different regions of the ferret stomach. *J Physiol* 1980;289:513.
219. Barber WD, Burks TF. Brain stem response to phasic gastric distension. *Am J Physiol* 1980;245(Gastrointest Liver Physiol):G247.
220. Ewart WR, Wingate DL. Central representation and opioid modulation of gastric mechanoreceptors activity in the rat. *Am J Physiol* 1983;244(Gastrointestinal Liver Physiol):G27.
221. Christensen J, Rick GA. Shunt fascicles in the gastric myenteric plexus in five species. *Gastroenterology* 1985;88:1020.
222. Schulze-Delrieu K, Percy WH, Ren J. Evidence for inhibition of opossum LES through intrinsic gastric nerves. *Am J Physiol* 1989;256(Gastrointestinal Liver

Physiol):G198.

223. Wyman JB, Dent J, Heddle R. Belching: a clue to understanding gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1984;86:1303.
224. Little AF, Cox MR, Martin CJ. Influence of posture on transient lower esophageal sphincter relaxation and gastroesophageal reflux in the dogs. *J Gastroenterol Hepatol* 1989;4:49.
225. McCallum RW, Mensh R, Lange R. Definition of the gastric emptying abnormality present in gastroesophageal reflux patients. En: Wiembeck M. *Motility of the digestive tract*. New York: Raven Press, 1982:355.
226. Mittal RK, Fisher MJ. Electrical and mechanical inhibition of the crural diaphragm during transient relaxation of the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 1990;99:1265-68.
227. Haddad JK. Relationship of gastroesophageal reflux to yield sphincter pressures. *Gastroenterology* 1970;58:175.
228. Pope CE. A dynamic test of sphincter strength: its application to the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 1967;52:779.
229. Richardson BJ, Welch RW. Differential effect of atropine on rightward and leftward lower esophageal sphincter pressure. *Gastroenterology* 1981;81:85.
230. Martorell AA, Alvarez VA, Calabuig SMA. Estudio y diagnóstico gastroesofágico primitivo en el lactante

mediante monitorización del pH intraesofágico. Premios Ordesa 1982:67-134.

231. Vandenplas Y, Goyvaerts H, Helven R, Sacre L. Gastroesophageal reflux as a measured by 24-hour monitoring, in 509 healthy infants screened for risk of sudden infants death syndrome. Pediatrics 1991;88:834-40.
232. Strobel CT, Byrne WJ, Ament ME. Correlation of esophageal lengths with height: application to the Tuttle test without prior esophageal manometry. J Pediatr 1979;94:81-4.
233. Pattrick FJ. Investigation of gastroesophageal reflux in various position with pH electrode. Gut 1970;11:659-67.
234. Johnson LF, DeMeester TR. Twenty-four hours pH monitoring of the distal esophagus: a quantitative measure of gastroesophageal reflux. Am J Gastroenterol 1974;62:325-29.
235. Bombeck CT, Vaz O, DeSalvo J, Donahue PE, Nyhus LM. Computerized axial manometry of the esphagus. A new method for the assessment of antirreflux operations. Am Surg 1987;206:465-72.
236. Baldi F, Ferrarini F, Balestra R. Oesophageal motor events at the ocurrence of acid reflux and during endogenous acid exposure in healthy subjects and in patients with oesophagitis. Gut 1985;26:336.
237. Corazziari E, Bontempo I, Anzini F. Motor activity of the distal oesophagus and gastro-oesophageal reflux.

Gut 1984;25:7.

238. Cucchiara S, Staiano A, Di Lorenzo C. Pathophysiology of gastroesophageal reflux and distal esophageal motility in children with gastroesophageal reflux disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1988;7:830.
239. Werlin SL, Dodds WJ, Hogan WJ. Mechanisms of gastroesophageal reflux in children. J Pediatr 1980;97:244.
240. Ashcraft KW, Goodwin CD, Amoury RW. Thal fundoplication: a simple and safe operative treatment for gastroesophageal reflux. J Pediatr Surg 1976;13:643-47.
241. Harnsberger JK, Grey JJ, Johnson DG. Long-term follow-up of surgery for gastroesophageal reflux in infants and children. J Pediatr 1983;102:505-08.
242. Spitz L, Kirtane J. Results and complications of surgery for gastroesophageal reflux. Arch Dis Child 1985;60:743-47.
243. St Cyr JA, Ferrara TB, Thompson TR. Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux in patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1986;92:661-66.
244. Tunnell WP, Smith EI, Carson JA. Gastroesophageal reflux in childhood. The dilemma of surgical success. Ann Surg 1983;197:560-65.
245. Goyal RY, McGuigan JE. Is gastrin a major determinant of basal lower esophageal sphincter pressure? A double-blind controlled study using high titer gastrin antiserum. J Clin Invest 1976;57:291-300.

246. Goyal RK, Said SI, Rattan S. Vasoactive intestinal peptide as a possible neurotransmitter of noncholinergic, nonadrenergic neurons. *nature* 1980;288:378-380.
247. Dent JA. A new technique for continuous sphincter pressure measurement. *Gastroenterology* 1974;67:592-600.
248. Zaninotto G, DeMeester TR, Schwizer W, Johansson KE, Cheng SC. The lower esophageal sphincter in health and disease. *Am J Surg* 1988;155:104-111.
249. Boix-Ochoa J, Canals J. Maturation of the lower esophagus. *J Pediatr Surg* 1976;11:749-56.
250. Herbst JJ. Gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 1981;98:859-70.
251. Freiden N, Ren J, Sluss J. The effect of a large meal on the frequency and quality of transient LES relaxations (TLESR). *Gastrointest Mot* 1989;1:62.
252. Davison JS, Grundy D. Modulation of single vagal efferent fibre discharge by gastrointestinal afferents in the rat. *J Physiol* 1978;284:69.
253. McCallum RW, Berkowitz DM, Lerner E. Gastric emptying in patients with gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1981;80:285.
254. Berstad A, Weberg R, Froyshov L, Larsen I. Relationship of hiatus hernia oesophagitis. *Scan J Gastroenterol* 1986;21:55.

255. Ott DJ, Gelfand DW, Chen YM. Predictive relationship of hiatal hernia to reflux esophagitis. *Gastrointest Radiol* 1985;10:317.

Reunido el Tribunal Integrado por los señores D. [illegible]
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis doctoral de
D. ROSA M² CABELLO LAUREANO
titulada LA MANOMETRIA ESOFAGICA ISOCINETICA
COMO FACTOR PRONOSTICO DE LA ENFERMEDAD POR
REFLUJO GASTROESOFAGICO EN PEDIATRIA
acordó otorgarle la calidad de APTO SI CVM LAUDI

Sevilla, 19 de Abril 1996

El Vocal, <u>[Signature]</u>	El Secretario, <u>[Signature]</u>	El Doctorado, <u>[Signature]</u>
El Presidente, <u>[Signature]</u>	<u>[Signature]</u>	<u>[Signature]</u>